

**DER WERT DER LIQUORLAKTATBESTIMMUNG
ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE ZWISCHEN EINER
BAKTERIELLEN UND NICHT - BAKTERIELLEN
MENINGITIS IM KINDESALTER**

ANNETTE LINDE

1987

Disbui. München
1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Kinderabteilung des
Städtischen Krankenhauses München-Harlaching

Vorstand: Prof. Dr. K.-D. Tymner
Leitender Arzt: Dr. P. Mayser

Der Wert der Liquorlaktatbestimmung
zur Differentialdiagnose zwischen einer bakteriellen
und nicht-bakteriellen Meningitis im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annette Linde
aus München

Mülheim/Ruhr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K.-D. TYMPNER
Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H. B. HADORN
2. Prof. Dr. T. BRANDT
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. P. KLOSE
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der Mündlichen Prüfung : 22.10.1987

INHALTSVERZEICHNIS

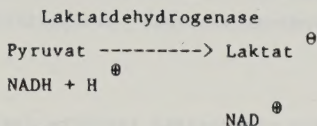
I.	EINLEITUNG	<u>Seite</u>
	1. Chemie	1
	2. Historie	3
	3. Messmethodik	4
II.	ZIELSETZUNG	5
III.	Patientengut	6
	1. Katamneseerhebung	6
	2. Einteilung nach Erkrankungsart	6
	a) Überblick	6
	b) Meningitiden	7
	c) Kontrollgruppe	8
IV.	Methodik	9
	1. Erstellung des Patientendatenbogens	9
	2. Auswertung der Patientendaten	9
V.	Untersuchungsergebnisse	11
	1. Allgemeiner Vergleich	11
	a) Häufigkeit	11
	b) Geschlechtswendigkeit	12
	c) Altersverteilung	12
	2. Spezieller Vergleich	15
	a) Laktatspiegel im Liquor	16
	b) Zellzahl im Liquor	20
	c) Zellmorphologie im Liquor	23
	3. Beschreibung der Patienten mit Laktatspiegeln im Überlappungsbereich	25
	a) bakterielle Meningitis - niedriger Laktatspiegel	25
	b) abakterielle Meningitis - hoher Laktatspiegel	27
	c) Thesen für die Bewertung des Laktatspiegels im Überlappungsbereich	28

	<u>Seite</u>
4. Nachpunktionen	29
a) Meningitiden ohne Erregernachweis	29
b) Meningitiden mit Erregernachweis	30
c) Bewertung der Nachpunktion	35
5. Mögliche Einflussnahmen auf die Höhe von Laktat und Zellzahl	36
a) Antibiotische Vorbehandlung	36
b) Erkrankungsdauer	40
6. Zusätzliche Unterscheidungsparameter	41
a) Klinik	41
1. Meningismus	41
2. Bewusstseinslage	42
3. Fieber	43
4. Zusammenhänge untereinander	43
b) Laboparameter aus dem Blut	44
7. Kontrollgruppe	45
VI. Diskussion	47
VII. Zusammenfassung	51
VIII. Anhang	54
IX. Literaturverzeichnis	62
X. Lebenslauf	68

I. EINLEITUNG

1. Chemie

Laktat (Milchsäure) ist das Endprodukt der anaeroben Glycolyse und kann in jedem Organ bei Sauerstoffmangel gebildet werden. Den Entstehungsmechanismus stellt folgende Skizze dar:



Katalysator dieser Umwandlungsreaktion ist die Laktatdehydrogenase; Pyruvat wird zu Laktat hydriert. Durch die Reoxidation des $\text{NADH} + \text{H}^{\oplus}$ zu $\text{NAD}^{\oplus}$ kann die Glycolyse auch bei Sauerstoffmangel stattfinden.

Laktat ist ein normaler Bestandteil des Liquor cerebrospinalis. Unter physiologischen Bedingungen werden vom Gehirn (einschliesslich der Nervenzellen und der Glia) etwa 0,3 bis 1,1 ml Laktat/min. gebildet. Das Laktat kann ungehindert aus den Hirnzellen in die Extrazellulärflüssigkeit diffundieren und gelangt somit auch in den Liquor, der zu etwa 30 % aus diesem Extrazellulärraum entstammt. Durch Zirkulation des Liquors in den Subarachnoidalraum und anschliessend in die Lumbalregion können primäre Veränderungen des Hirngewebes mit einer zeitlichen Latenz von ca. 2 bis 3 Stunden auch aus dem lumbal entnommenen Liquor nachgewiesen werden (4).

Der Abtransport des Laktats erfolgt langsam: Überwiegend durch Resorption im Bereich der Paccioninischen Granulationen; ausserdem durch Rückdiffusion in das Nervengewebe mit anschliessender oxidativer Verstoffwechslung.

Als obere Grenze des Normalbereichs für die Liquorlaktatkonzentration werden Werte zwischen 1,8 und 2,8 mmol/l angegeben (4, 21, 23, 29, 46, 55). Überwiegend bis 2,0 mmol/l.

Ein Anstieg des Laktatgehalts im Liquor cerebrospinalis wurde bei vielen Erkrankungen des Hirns und der Hirnhäute gefunden:

Hirnödem, intracranielle Hypertension, ischämische Hirninfarkte, cerebraler Haemorrhagie, bei Meningitis, Hydrocephalus, Encephalitis

u.a.

2. H i s t o r i e

1917 entdeckte Lewinson (37) erstmals einen pH-Abfall bei bakteriellen Meningitiden. Einige Jahre später stellten Killian (26) und Nishimura (43) fest, dass bei bakteriellen Meningitiden erhöhte Liquorlaktatspiegel auftraten.

1969 (56) wurden erstmals unterschiedliche pH-Werte bei bakteriellen Meningitiden im Vergleich zu abakteriellen Meningitiden gemessen.

1974 wurde von Bland und Mitarbeitern (5) erstmals der Liquorlaktat Spiegel zur Differentialdiagnose bakterielle-abakterielle Meningitis herangezogen.

Als Ursachen pathologisch erhöhter Laktatwerte werden diskutiert:

Erhöhter intracranieller Druck mit Absinken der cerebralen Durchblutung und resultierender Gewebshypoxie führt zur vermehrten Freisetzung von Laktat (4, 10, 28, 31, 39, 50, 52, 54).

Eine Abnahme der cerebralen Durchblutung ist bei eitrigen Meningitiden nachgewiesen worden (44).

Anstieg von Entzündungszellen im Liquor (12, 17); wobei Granulocyten mehr Laktat bilden sollen als Rundzellen.

Über positive Korrelationen zwischen der Granulocytenzahl und dem Liquorlaktat liegen widersprüchliche Untersuchungen vor (2, 8, 42, 51, 56, 58).

Vermehrte Bildung von Laktat bei der Zerstörung von Bakterien durch Leukocyten (6, 10, 42, 45).

Abnahme der Laktat clearance (57). Dies könnte den verzögerten Abfall des Laktatgehalts bei bereits sterilem Liquor bei bakteriellen Meningitiden erklären.

Ein Übertritt von Laktat aus dem Blut in den Liquor wird auf Grund einer wirksamen Bluthirnschranke verhindert, wie zahlreiche Untersuchungen zeigten (1, 17, 47 - 49).

Bei ausgeprägter systemischer Azidose, im Schock oder bei einer schweren Entzündung des Barriersystems wäre ein langsamer Übertritt denkbar (4, 15).

3. Messmethodik

Die Bestimmung des Laktatgehalts aus dem Liquorpunktat wurde mittels des "automatic clinical analyser" (aca) von "Du Pont" durchgeführt.

Die "aca-Methode" stellt eine Modifikation der "Marbach und Weil-Methode" dar, die auf der Oxidation von Laktat zu Pyruvat besteht.

Die für die "aca" gewählte enzymatische Methode ist auf Grund der kleinen benötigten Liquormenge (40 μ l), die nicht vorbehandelt werden muss (z.B. enteiweisst), für die Notfalldiagnostik geeignet. Alle für die vorliegende Untersuchung verwendeten Liquorpunktate sind nach der Abnahme sofort notfallmässig im klinisch-chemischen Institut (Chefarzt, Prof Dr. med. L. Weiss), des städtischen Krankenhauses München-Harlaching auf den Laktatgehalt untersucht worden.

II. ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit besteht darin, herauszufinden, wie aussagekräftig die Bestimmung des Laktatgehalts im Liquor hinsichtlich der Differentialdiagnose einer eitrigen zu einer nicht-eitrigen Meningitis ist.

Kann man allein vom Laktatgehalt des Liquors auf das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis schliessen, beziehungsweise diese ausschliessen?

Inwieweit kann die Zuhilfenahme anderer Parameter (z.B. Zellzahl im Liquor) die Aussagekraft der Laktatbestimmung verstärken?



III. PATIENTENGUT

1. K a t a m n e s e e r h e b u n g

Im Beobachtungszeitraum von 1979 - 1984 ist in der Kinderabteilung des städtischen Krankenhauses Harlaching bei 921 Kindern im Alter von 1 Tag bis zu 18 Jahren Liquor entnommen worden: entweder wegen des Verdachts einer Meningitis oder um eine meningiale Mitbeteiligung auf der Basis einer anderen Erkrankung auszuschliessen.

Routinemässig wurden die Punktate auf Zellzahl (und deren Morphologie) Eiweiss- und Glucosegehalt sowie Laktatgehalt untersucht.

2. E i n t e i l u n g n a c h E r k r a n k u n g s a r t

a) Überblick

Die Einteilung der Patienten nach Art der Erkrankung erfolgte retrospektiv, anhand der Entlassungsdiagnosen nach dem jeweiligen Krankheitsbild und dem Therapieverfahren.

Insgesamt wurde bei 258 Kindern die Diagnose "Meningitis" gestellt. Bei 663 Kindern konnte anhand des Liquorbefundes eine Meningitis ausgeschlossen werden. 604 dieser Kinder wurden in einer Kontrollgruppe zusammengefasst. Die Laktatwerte dieser Kontrollgruppe sollten

1. zur Erhebung eines Normalbereichs des Laktatgehalts dienen,
2. andere Erkrankungen, die mit erhöhtem Liquorlaktat einhergehen, aufdecken.

Bei den verbleibenden 59 Kindern mit leicht erhöhten Zellzahlen im Liquorpunktat (deshalb nicht in Kontrollgruppe) lagen nicht meningiale Erkrankungen als Ursache zugrunde (Sepsis, Krampfanfälle, Encephalitis u.a.).

b) Meningitiden

Die Meningitiden wurden in 3 Hauptgruppen unterteilt:

- 1) D i a g n o s e : abakterielle Meningitis,
- 2) D i a g n o s e : bakterielle Meningitis,
- 3) antibiotische Vorbehandlung vor Klinikaufnahme und kein Erregernachweis.

ad 1) abakterielle Meningitis: 158 Kinder

Diese Diagnose wurde bei all den Kindern gestellt, bei denen im Liquorpunktat weder im Grampräparat noch nach Anlegen einer Kultur Bakterienwachstum nachweisbar war und keine antibiotische Vorbehandlung vor Klinikaufnahme erfolgt war.

Diese abakteriellen Meningitiden wurden nochmals in 5 Gruppen unterteilt:

- I 92 Kinder, bei denen nach Erhalt des Liquorbefundes eine bakterielle Meningitis ausgeschlossen wurde (keine antibiotische Behandlung).
- II 24 Kinder, bei denen am Aufnahmetag eine bakterielle Meningitis anhand des Liquorbefundes nicht ausgeschlossen werden konnte, bei denen aber nach Erhalt der negativen Bakterienkultur (meist nach 1 - 2 Tagen) die antibiotische Behandlung sofort abgesetzt wurde.
- III 10 Kinder, bei denen eine abakterielle Meningitis diagnostiziert worden war, die aber auf Grund einer zusätzlichen Erkrankung während des stationären Aufenthalts antibiotisch behandelt wurden.
- IV 32 Kinder, bei denen eine Mumps-Meningitis vorlag.
- V Eine Sondergruppe stellten 3 Patienten der Gruppe V dar, bei denen ebenfalls keine Erreger nachgewiesen werden konnten, bei denen die Diagnose "bakterielle Meningitis ohne Erregernachweis" gestellt und entsprechend therapiert wurde.

ad 2) Diagnose: bakterielle Meningitis: 83 Kinder

Bei allen Kindern wurden durch positive Erregerkulturen folgende Keime im Liquorpunktat nachgewiesen:

Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Diplococcus pneumoniae, Escherichia coli, Serratia marcescens, Listeria monocytogenes, Salmonella typhi, haemolisierende Streptokokken der Gruppe B, Mycobacterium tuberculosis.

ad 3) antibiotische Vorbehandlung vor Klinikaufnahme und kein Erregernachweis: 14 Kinder

Bei 8 dieser Kinder (in Gruppe VI zusammengefasst) wurde trotz antibiotischer Vorbehandlung die Diagnose seröse Meningitis gestellt (auf Grund des Liquorbefundes und des klinischen Verlaufes), bei 6 Kindern (Gruppe VII) konnte trotz negativen Erregernachweises (möglicherweise auf Grund der antibiotischen Vorbehandlung) eine bakterielle Meningitis nicht ausgeschlossen werden, diese Kinder wurden entsprechend antibiotisch therapiert.

c) Kontrollgruppe

Als "Kontrollgruppe" wurden die Laborergebnisse von Kindern zusammengefasst, bei denen keine Zellzahlerhöhung vorlag (bis 30 Zellen/ μ l bei Kindern bis zu 4 Wochen; bis 6 Zellen/ μ l bei Kindern älter als 4 Wochen) (8, 55).

Anmerkung:

Hier sei darauf aufmerksam gemacht, dass sich alle folgenden Zellzahlangaben auf "Drittel-Zellen" beziehen, da im Institut für klinische Chemie am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching die Zellen des Liquorpunktes in der Fuchs-Rosenthal-Kammer gezählt werden.

IV. METHODIK

1. Erstellung des Patientendatenbogens

Bei der Erstellung des Patientendatenbogens wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

1. Patientenblock,
2. Diagnosedatenblock,
3. Übersicht von Erkrankungen, ausgenommen Meningitis,
4. Datenblock Erstpunktion,

die bei allen 921 Kindern berücksichtigt wurden.

Bei den Kindern, die an Meningitis erkrankt waren, wurden zusätzliche Parameter berücksichtigt:

5. Datenblock klinische Befunde,
6. Blutlaborparameter,
7. Datenblock Nachpunktionen.

Einzelheiten sind im Anhang dem Kapitel "Anmerkungen zur Erstellung des Aufnahmebogens" zu entnehmen (Seite 54).

2. Auswertung der Patientendaten

Die statistische Auswertung der Patientendatenbögen erfolgte im Rechenzentrum des Klinikums Grosshadern in München mit dem "Savod"-Programm.

Dazu wurden alle Daten zunächst auf eine "Flopy-disk" übertragen, im Rechenzentrum eine Datenbank erstellt. Anschliessend wurden je eine Datei klassifizierter und unklassifizierter Merkmale erschlossen und eine Steuerdatei angelegt. Nach Kontroll- und Korrekturläufen konnte mit der Auswertung begonnen werden.

Die statistische Signifikanzprüfung wurde für die klassifizierten Merkmale mit dem Chi-quadrat-Test und für die unklassifizierten Merkmale mit dem T-Test durchgeführt.

Das Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn die Zufallswahrscheinlichkeit von $p = 0,01$ oder $p = 0,05$ unterschritten wird (53).

V. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Allgemeiner Vergleich:

a) Häufigkeit

Bei 158 Kindern wurde die Diagnose seröse Meningitis gestellt (von denen keines antibiotisch vorbehandelt war); bei 83 Kindern konnte eine bakterielle Meningitis durch Erregernachweis gesichert werden. Bei 3 Kindern wurde trotz negativen Erregernachweises in angesetzten Kulturen eine bakterielle Meningitis vermutet.

Die serösen Meningitiden waren in der vorliegenden Untersuchung etwa doppelt so häufig wie die bakteriellen Meningitiden.

Hinsichtlich der Virusmeningitiden zeigte sich, dass bei insgesamt 124 Kindern (78 %), die in Gruppe I und IV zusammengefasst waren (Gruppeneinteilung siehe Seite 7), nach Erhalt des Liquorbefundes eine bakterielle Erkrankung der Hirnhäute ausgeschlossen werden konnte. 24 Kinder (15 %) wurden bis zum Erhalt des negativen Erregernachweises aus den angesetzten Bakterienkulturen antibiotisch behandelt, da eine bakterielle Infektion nicht sicher auszuschliessen war. Die 32 Kinder (20 %) der Gruppe IV waren an einer Mumps-Meningitis erkrankt.

Von den 83 Kindern mit gesichert bakterieller Meningitis waren bei über der Hälfte der Kinder (44 Kinder = 53 %) *Haemophilus influenzae* im Liquor nachzuweisen, bei 18 Kindern (22 %) *Neisseria meningitis*, bei 9 Kindern (11 %) *Diplococcus pneumoniae*. Von den restlichen 12 Kindern (14 %) wurden *Escherichia coli* (4 Kinder), hämolysierende Streptokokken der Gruppe B (3 Kinder), *Listerien monocytogenes* (2 Kinder) und bei je 1 Kind *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi* und *Serratia marcescens* im Liquor gefunden.

b) Geschlechtswendigkeit

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung erkrankten sowohl bei den bakteriellen als auch bei den Virusmeningitiden wesentlich mehr Buben als Mädchen.

Bei den Virusmeningitiden lag das Verhältnis der Buben zu den Mädchen etwa bei 2 : 1, bei den bakteriellen Meningitiden etwa bei 1,4 : 1. Eine Übersicht zeigt Tab. 1.

Lediglich von den 3 Kindern mit einer Streptokokken-Meningitis überwogen die 2 Mädchen einen Buben. Gleiches wurde auch bei den 3 Kindern, die in Gruppe V zusammengefasst waren, gefunden.

Von den 14 antibiotisch vorbehandelten Kindern überwogen die Buben den Mädchen (5 : 1) bei der Diagnose "bakterielle Meningitis ohne Erregernachweis", dagegen die Mädchen den Buben (5 : 3) bei der Diagnose "seröse" Meningitis.

c) Altersverteilung

Bezüglich der Altersverteilung zeigte sich, dass Kinder unter 1 Jahr wesentlich häufiger an einer bakteriellen Meningitis erkrankten, während Kinder, älter als 1 Jahr, häufiger eine Virusmeningitis bekamen. Eine Übersicht zeigt Tab. 2.

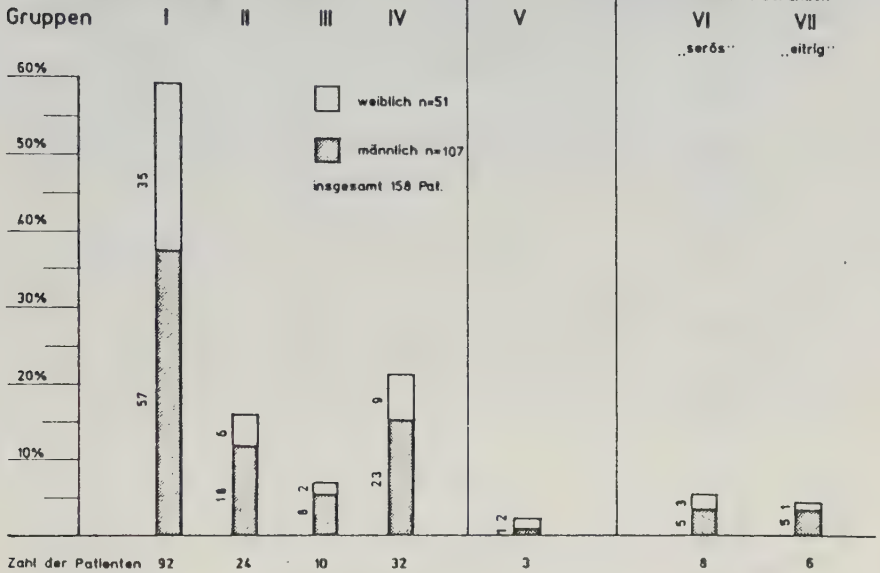
Im einzelnen fielen folgende Besonderheiten auf:

An einer abakteriellen Meningitis erkrankten nur 11 Kinder (7 %) innerhalb des ersten Lebensjahres, kein Kind erkrankte an einer Mumps-Meningitis. Von den restlichen 147 Kindern erkrankten die meisten, 81 Kinder (51 %) im Alter zwischen 6 und 12 Jahren; 41 Kinder (26 %) bis zum 6. Lebensjahr, 25 Kinder (16 %) erst nach dem 12. Lebensjahr.

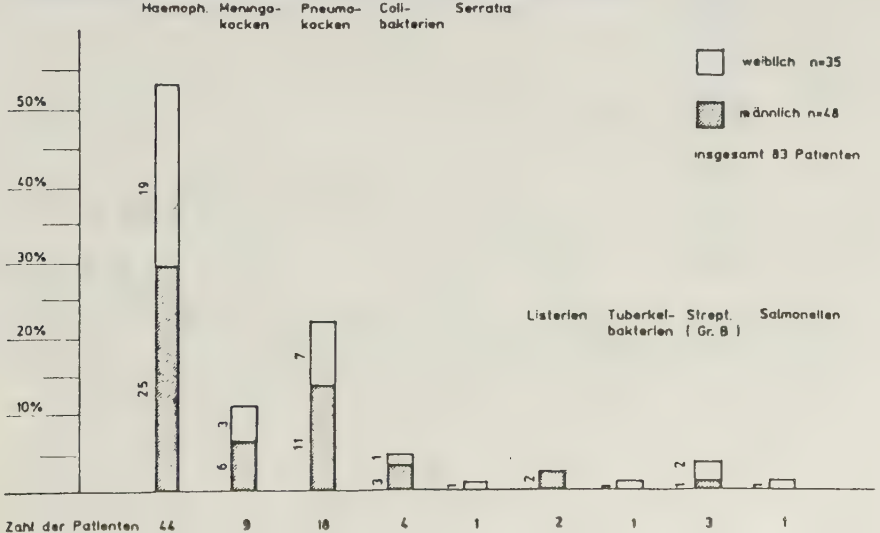
An einer nachgewiesenen bakteriellen Meningitis erkrankten 6 Kinder (7 %) bereits innerhalb der ersten Lebenswoche (es wurde bei je 2 Kindern Escherichia coli, Listerien monocytogenes, Streptokokken (Gruppe B) im Liquor gefunden). Bis zum ersten Lebensjahr erkrankten insgesamt 37 Kinder (44 %), die meisten (19 Kinder) an einer Haemophilus influenzae Meningitis. Mit zunehmendem Alter nahm die Häufigkeit stark

TABELLE 1: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE HÄUFIGKEIT

Meningitis ohne Erregernachweis



Meningitis nach spezifischem Erregernachweis



Tab. 2: Häufigkeit der Meningitiden nach Lebensalter

<u>AB-Vorbehandlung</u> *)						<u>AB-Vorbehandlung</u>	
1. Meningitis	Erregernachweis: nach Untergruppen					VI="serös"	VII="eitrig"
	I	II	III	IV	V		
-> 1 Woche			1				1
-> 8 Wochen		2	3		1		1
-> 6 Monate	1	2	1		1		
-> 1 Jahr	1						
-> 6 Jahre	28	6	3	4		5	1
-> 12 Jahre	41	13	2	25		3	2
-> 18 Jahre	<u>21</u>	<u>1</u>	<u>—</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>—</u>	<u>1</u>
Summe	92	24	10	32	3	8	6

2. Meningitis nach spezifischen Erregernachweis:

	Haem.	Pneum.	Mening.	Coli	Serrat	List.	Tbc	Strept.	Salm.
-> 1 Woche				2		2		2	
-> 8 Wochen	1			2	1			1	
-> 6 Monate	10	1	3						
-> 1 Jahr	8	1	2						1
-> 6 Jahre	22	3	6			1			
-> 12 Jahre	2	3	5						
-> 18 Jahre	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>						
Summe	44	9	18	4	1	2	1	3	1

*) AB = Antibiotika

ab: 32 Kinder bis zum 6. Lebensjahr, darüber hinaus nur noch 14 Kinder (17 %).

Im Hinblick auf die drei am häufigsten vorkommenden Keime erkrankten von den 44 Kindern mit Haemophilus-Meningitis 41 Kinder (93 %) vor dem 6. Lebensjahr. Bei Pneumo- und Meningokokken-Meningitis wurden hohe Prozentzahlen auch nach dem 6. Lebensjahr gefunden, 4 Kinder (44 %) beziehungsweise 7 Kinder (39 %).

Auch die antibiotisch vorbehandelten Kinder zeigten ähnliche Altersverteilungen hinsichtlich der beiden Meningitisarten.

2. Spezieller Vergleich

Zunächst soll die Laktatkonzentration bei beiden Meningitisarten und deren Untergruppen verglichen werden.

Als Bezugsgrösse wird anschliessend die Zellzahl im Liquor und deren Morphologie untersucht.

Tab. 3: Übersicht über Laktatkonzentration, Zellzahl der Erstpunktion

		Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$	p
I	Laktat (mmol/l)	158	0,3	4,0	2,2	0,6
						< 0,001
II	Laktat (mmol/l)	79	1,9	25,9	8,6	4,1
I	Zellzahl (3tel-Z/ μ l)	158	45	5.380	921	912
						< 0,001
II	Zellzahl (3tel-Z/ μ l)	77	55	71.000	11.512	13.372

I = Virusmeningitiden der Gruppen I - IV

II = gesichert bakterielle Meningitiden

Anmerkung:

Von den Kindern mit bakterieller Meningitis lagen bei 4 Kindern keine Angaben über die Laktatkonzentration, bei 6 Kindern keine exakten Zellzahlangaben vor.

a) Laktatspiegel im Liquor

Wie aus obiger Tabelle zu entnehmen ist, unterscheidet sich der Laktatgehalt im Liquor von Kinder mit Virusmeningitis ($\bar{x} = 2,2 \pm 0,6$) signifikant ($p < 0,001$) von denen mit bakterieller Meningitis ($\bar{x} = 8,6 \pm 4,1$ mmol/l). Dennoch sind Überlappungen in dem Bereich zwischen 1,9 und 4,0 mmol/l gemessen worden.

Von den Kindern mit Virusmeningitis (Gruppe I - IV) hatten 93 (58 %) Laktatwerte oberhalb des Normbereichs ($\leq 2,0$ mmol/l); bei 10 Kindern (6 %) lagen die Werte über 3,0 mmol/l.

Laktatwerte zwischen 2,0 und 4,0 mmol/l kamen bei den Kindern mit Mumps-Meningitiden am häufigsten vor. Einzelheiten sind der Tab. 4 zu entnehmen.

TABELLE 4: MENINGITIS OHNE ERREGERNACHWEIS

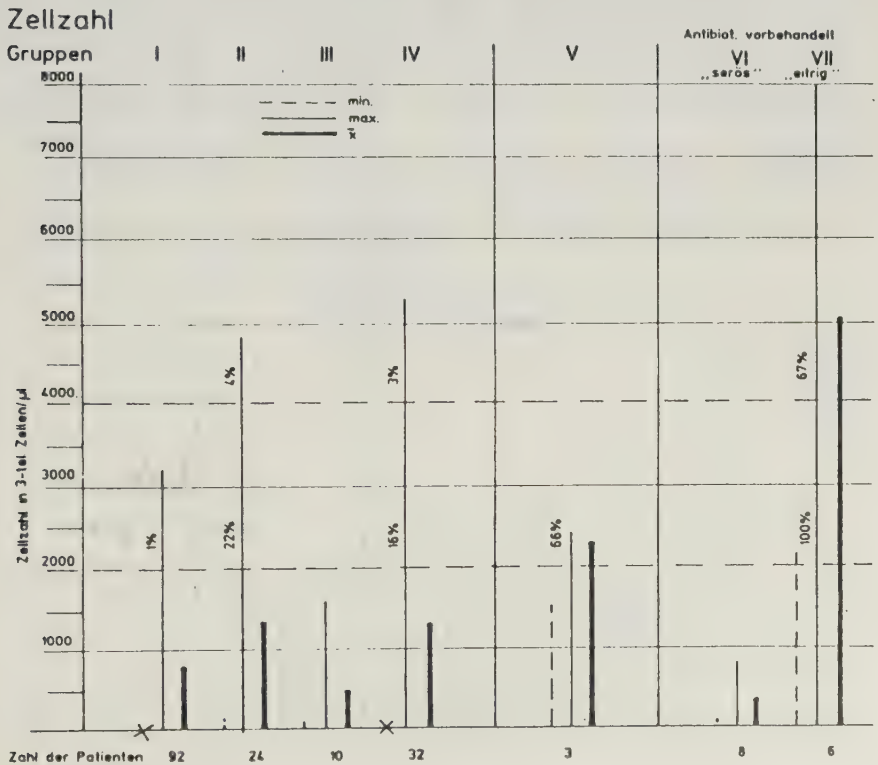
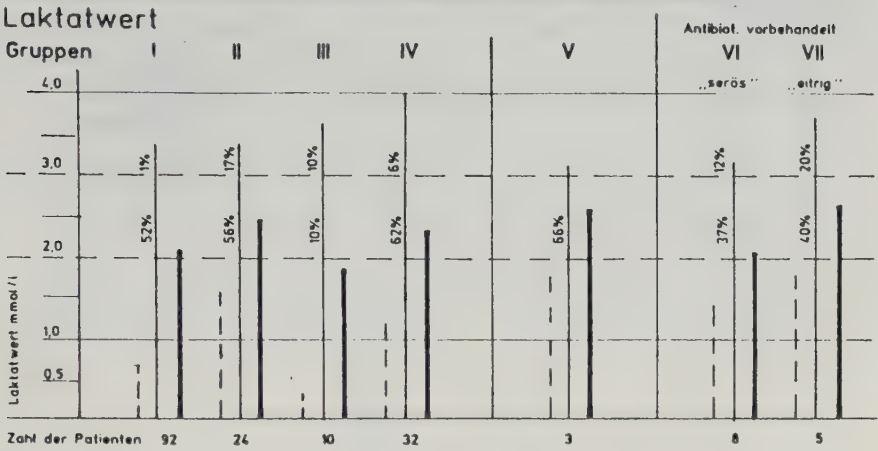
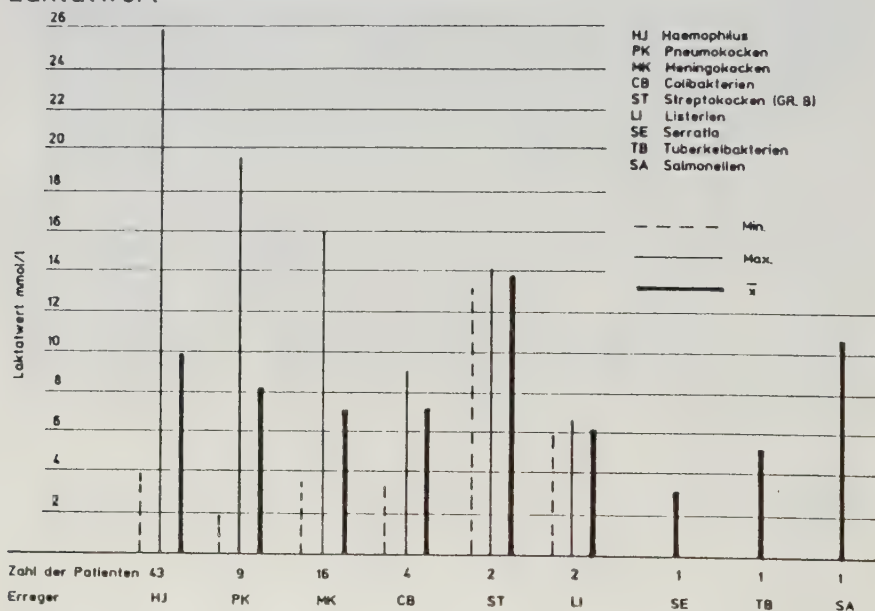
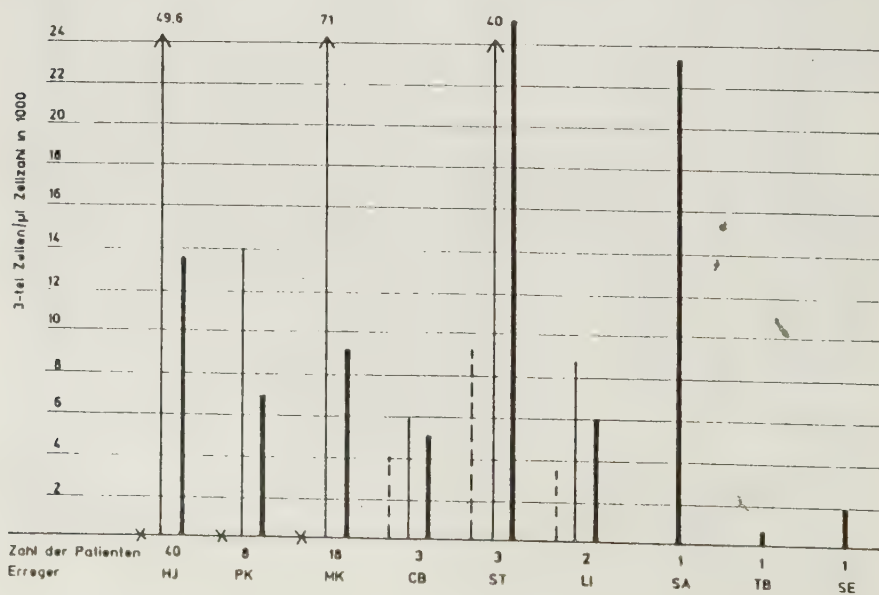


TABELLE 5: BAKTERIELLE MENINGITIS

Laktatwert



Zellzahl



Hinsichtlich der bakteriellen Erkrankungen wurde die höchste Laktatkonzentration mit 25,9 mmol/l bei einem Kind mit Haemophilus-Meningitis gemessen. Abgesehen von 2 Kindern mit Streptokokken-Meningitis mit Laktatwerten von 14,0 mmol/l und 13,0 mmol/l lagen die Laktatmittelwerte bei Haemophilus-Infektionen mit $\bar{x} = 9,8$ mmol/l am höchsten. Auch das Kind mit Salmonellen-Meningitis wies einen hohen Wert auf (10,5 mmol/l).

Einzelheiten sind der Tab. 5 zu entnehmen.

9 Kinder mit bakterieller Meningitis zeigten Laktatwerte zwischen 1,9 und 4,0 mmol/l. Eines (Pneumokokken-Meningitis) wies mit 1,9 mmol/l einen Laktatwert im Normbereich auf; bei 2 Kindern (Serratia-Meningitis, Pneumokokken-Meningitis) lag die Laktatkonzentration zwischen 2,0 und 3,0 mmol/l; bei 6 Kindern zwischen 3,1 und 4,0 mmol/l.

Um die Aussagekraft des Laktatwertes hinsichtlich der Differenzierung einer eitrigen von einer nicht-eitrigen Meningitis zu bestimmen, wurden zunächst nur die gesichert bakteriellen Meningitiden zu dem Test herangezogen. Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis:

Tab. 6: Laktatkonzentration $\geq 3,0$ mmol/l		$\geq 3,5$ mmol/l	
Sensitivität:	$\frac{r \text{ pos} \times 100}{r \text{ pos} + f \text{ neg}}$	= 96	= 92
Spezifität:	$\frac{r \text{ neg} \times 100}{r \text{ neg} + f \text{ neg}}$	= 94	= 99
Effektivität:	$\frac{(r \text{ neg} + r \text{ pos}) \times 100}{r \text{ neg} + f \text{ neg} + r \text{ pos} + f \text{ pos}}$	= 95	= 97
r pos	n = 76	r pos	n = 70
f neg	n = 3	f neg	n = 6
r neg	n = 148	r neg	n = 156
f pos	n = 10	f pos	n = 2

Definitionen:

r pos = richtig positiv:	Patienten mit bakterieller Meningitis, richtig durch den Test erfasst.
f pos = falsch positiv:	Patienten mit Virusmeningitis, die irrtümlich durch den Test als "bakteriell" angesehen werden.
r neg = richtig negativ:	Patienten mit Virusmeningitis, richtig durch den Test erfasst.
f neg = falsch negativ:	Patienten mit bakterieller Meningitis, die mit dem Test nicht erfasst wurden.

Nimmt man eine Laktatkonzentration von 3,0 mmol/l als Grenzwert an ($> 3,0$ mmol/l = bakterielle Meningitis), so ergab sich eine Sensitivität von 96, eine Spezifität von 94 und eine Effektivität von 95. Bei einem Grenzwert $\geq 3,5$ mmol/l verringerte sich die Sensitivität auf 92, Spezifität und Effektivität steigen an (99 bzw. 97).

Werden die 3 Kinder, bei denen trotz negativen Erregernachweises eine bakterielle Meningitis vermutet wurde, mit berücksichtigt (die Laktatwerte betrugen 1,3 mmol/l; 1,8 mmol/l und 2,8 mmol/l), so betrug die Sensitivität 94 bei einem Grenzwert $\geq 3,0$ mmol/l für bakterielle Erkrankungen. Für Laktatwerte $\geq 3,5$ mmol/l sank die Sensitivität auf 93. Spezifität und Effektivität waren in beiden Fällen jeweils 94.

Da die Sensitivität den empfindlichsten Parameter darstellt, sollte derjenige Grenzwert mit der höchsten Sensitivität gewählt werden. Bei der vorliegenden Untersuchung entspreche das einer Laktatkonzentration von 3,0 mmol/l.

b) Zellzahl im Liquor

Durch die Berücksichtigung der Zellzahl und deren Morphologie sollten

1. etwaige Besonderheiten bei den Untergruppen der abakteriellen oder bakteriellen Meningitiden aufgezeigt werden, und
2. herausgefunden werden, ob eine Kombination aus Laktatwert und Zellzahl (und Zellart) die Aussagekraft der alleinigen Laktatbestimmung verbessern kann.

Wie zu erwarten war, unterscheiden sich seröse und bakterielle Meningitiden signifikant ($p = < 0,001$) voneinander (siehe Tab. 3), dennoch gab es einen Überlappungsbereich (20 - 5.500/3-tel Zellen/ μ l).

Von den Kindern mit seröser Meningitis hatten 27 deutlich erhöhte Zellzahlen (über 2.000/3-tel Zellen); bei 2 von ihnen lagen die Zellzahlen sogar über 4.000/3-tel Zellen. Den höchsten Wert mit 5.380/3-tel Zellen/ μ l zeigte ein Kind mit Mumps-Meningitis. Die hohen Zellzahlen der Kinder, die in Gruppe II zusammengefasst waren (siehe

Tab. 4) könnten dazu beigetragen haben, diese Kinder zunächst antibiotisch zu behandeln.

Von den bakteriellen Meningitiden wurden bei den 3 Kindern mit Streptokokken-Infektionen der Gruppe B die höchsten Mittelwerte (25.000/3-tel Zellen/ μ l) gemessen (dabei muss auf die kleine Fallzahl hingewiesen werden); bei Haemophilus-Infektionen wurden ebenfalls hohe Mittelwerte (12.300/3-tel Zellen/ μ l) gefunden. Dieser höchste Wert (71.000/3-tel Zellen/ μ l) wurde bei einer Meningokokken-Meningitis gemessen; auffallend niedrige Zellzahlen 560/3-tel Zellen/ μ l zeigte das Kind mit Tbc-Meningitis. Eine Übersicht stellt Tab. 5 dar.

Bei 30 Kindern (38 %) lagen die Zellzahlen im Überschneidungsbereich (mit den Virusmeningitiden), 7 von ihnen weisen gleichzeitig niedrige Laktatkonzentrationen ($< 4,0$ mmol/l) auf. Bei 6 dieser Kinder wurden bei einer Nachpunktion innerhalb von 48 Stunden deutlich erhöhte Zellzahlen gemessen ($> 8.000/3$ -tel Zellen/ μ l). Einzelheiten sind Tab. 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Bakterielle Meningitiden mit Zellzahlen $\leq 5.500/3$ -tel Zellen/ μ l und zugehörigem Laktatgehalt bei Erstpunktion und Nachpunktion

<u>Erstpunktion</u>			<u>Nachpunktion</u>		
Erreger	Zellzahl (3-tel Z./ μ l)	Laktat (mmol/l)	Zeitr. n. Erstpkt. (T = Tage)	Zellzahl (3-tel Z./ μ l)	Laktat (mmol/l)
Pneumok.	70	1,9	1 T	8.800	12,1
	321	2,5	2 T	64.000	5,5
	900	19,1	1 T	23.200	8,0
Haemoph.	3.600	8,4	1 T	16.000	13,5
influenzae	672	7,7	10 T	102	2,5
	60	4,1	2 T	8.160	2,5
	1.200	7,8	1 T	4.800	6,6
	1.826	6,4	2 T	4.000	3,4
	2.300	10,6	6 T	210	2,2
	2.900	7,3	2 T	56.000	4,3
	3.400	5,9	3 T	807	2,0
	3.450	12,1	1 T	2.000	6,8
	3.900	5,3	2 T	936	3,1
	4.170	7,4	3 T	3.696	2,7
	4.263	10,0	2 T	21.000	5,2
Meningo- kokken	55	3,4	1 T	15.600	2,1
	72	3,9	3 T	1.660	2,0
	84	3,7	2 T	1.652	1,9
	135	7,2	1 T	6.800	4,4
	363	3,4	2 T	45.000	-
	670	-	6-8 T	13	1,9
	806	4,2	3 T	5.210	3,1
	980	-	1 T	16.000	13,5
	3.380	10,7	2 T	3.800	3,5
	3.700	8,0	2 T	3.120	3,7
Escherichia coli	4.160	7,2	1 T	3.200	6,9
	5.000	9,2	2 T	3.760	-
Serratia marcescens	1.912	2,9	6-8 T	90	-
Listerien monocyt.	3.504	6,2	3 T	2.728	6,6
Tuberkel- bakt.	560	5,0	2 T	846	5,2

3. Zellmorphologie

Bei den bakteriellen Meningitiden waren meist fast ausschliesslich Granulocyten im Liquor vorhanden, bei den Viruserkrankungen dagegen Zellen des Lympho-Histiocytären Systems.

Da bei akutem Krankheitsbeginn auch bei Virusmeningitiden überwiegend Granulocyten auftreten (8, 22), wurde dieser Zeitaspekt folgendermassen mit berücksichtigt: in 3 Gruppen wurde die Zeitdauer zwischen den ersten Erkrankungssymptomen und der Klinikaufnahme zusammengefasst:

1. kurze Erkrankungsdauer = Erkrankungsbeginn am Aufnahme-
tag oder Vortag,
2. mittlere Erkrankungsdauer = Erkrankungsbeginn vor 2 oder 3
Tagen,
3. lange Erkrankungsdauer = Erkrankungsbeginn vor 4 oder
mehr Tagen.

Bei 17 Kindern mit Virusmeningitis lagen diesbezüglich keine Angaben vor. Von den verbleibenden 141 Kindern hatten 67 (48 %) einen akuten Krankheitsbeginn, bei 26 Kindern (18 %) vergingen 2 oder 3 Tage bis zur Klinikaufnahme und bei 48 Kindern (34 %) lagen 4 und mehr Tage bis zur Klinikeinweisung; von diesen waren 20 Kinder (15 %) an einer Mumps-Meningitis erkrankt.

Auch bei der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass zu Beginn einer Virusmeningitis überwiegend Granulocyten auftreten können, mit zunehmender Erkrankungsdauer der prozentuale Anteil der Granulocyten zugunsten von Lymphocyten und Monocyten stark abnimmt.

Bei kurzer Erkrankungsdauer zeigten 42 Kinder (65 %) überwiegend Granulocyten im Liquor, 11 dieser Kinder sogar fast ausschliesslich Granulocyten (> 85 %). Lagen 4 und mehr Tage bis zur Klinikaufnahme, wurden nur noch bei 7 Kindern (15 %) überwiegend Granulocyten gefunden; bei 30 Kindern (62 %) waren keine Granulocyten mehr vorhanden.

Ein prozentualer Anteil > 85 % trat bei den Monocyten nie auf.

Eine Übersicht zeigt Tab. 8.

Aus dieser ist ausserdem zu erkennen, dass die Erkrankungsdauer auf die Morphologie der Zellen bei eitrigen Meningitiden keinen Einfluss auszuüben scheint (immer über 90 % Granulocyten).

Tab.: 8 Übersicht über die Zellenverteilung bei Erstpunktion

1) Abakterielle Meningitiden

Erkrank. Dauer kurz:	n	Granulocyten			Lymphocyten			Monocyten		
		≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %	≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %	≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %
	67	10 15 %	15 22 %	42 (11) 65 %	27 40 %	30 45 %	10 (3) 15 %	30 46 %	36 53 %	1 (0) 1 %
mittel:	26	12 45 %	5 20 %	9 (1) 35 %	5 20 %	9 35 %	12 46 %	9 35 %	17 65 %	0
lang:	48	30 62 %	11 23 %	7 (0) 15 %	9 19 %	12 25 %	27 56 %	11 23 %	27 56 %	10 (0) 21 %

2) Bakterielle Meningitiden

Erkrank. Dauer kurz:	n	Granulocyten			Lymphocyten			Monocyten		
		≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %	≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %	≤ 10 %	≤ 60 %	≤ 100 %
	47	0 0 %	3 (6 %)	44 (34) (96 %)	41 88 %	4 8 %	2 (0) 4 %	42 89 %	5 11 %	0
mittel:	11	0 0 %	0 (0 %)	11 (8) (100 %)	9 82 %	2 18 %	0	9 82 %	2 18 %	0
lang:	13	0 0 %	1 7 %	12 (7) 93 %	11 85 %	1 7 %	1 (0) 7 %	11 85 %	2 15 %	0

() = Anzahl der Patienten mit > 85 %

3. Beschreibung der Patienten im Überlappungsbereich

a) bakterielle Meningitis - niedriger Laktatspiegel

Hier sollen die 9 Kinder mit Laktatwerten zwischen 1,9 und 4,0 mmol/l, einzeln dargestellt werden. Ist es möglich unter Zuhilfenahme zusätzlicher Parameter (Zellzahl, Morphologie, Erkrankungsdauer) diese Kinder von denen mit Virusmeningitis zu unterscheiden?

Eine Übersicht zeigt folgende Tabelle.

Tab. 9: Übersicht: bakterielle Meningitis - niedriges Laktat

<u>Erstpunktion</u>			<u>Nachpunktion</u>		
Erreger	Laktat/ (mmol/l)	Zellzahl (3-tel Z./ μ l)	Zeitr. n. Erstpkt. (T = Tage)	Laktat (mmol/l)	Zellzahl (3-tel Z./ μ l)
Diplococcus					
pneumoniae	1,9	70	1 T	12,1	8.800
	2,5	321	2 T	5,5	64.000
Serratia	2,9	1.912	6-8 T	-	90
Escherichia					
coli	3,1	5.900	1 T	-	13.000
Haemophilus					
influenzae	3,8	12.000	2 T	1,5	290
Neisseria					
meningitis	3,4	55	1 T	2,1	15.600
	3,4	363	2 T	-	45.000
	3,7	84	2 T	1,9	1.652
	3,9	72	3 T	2,0	1.600

Das einzige Kind (Pneumokokken-Meningitis) mit einem normalen Laktatgehalt ($< 2,0$ mmol/l) zeigte ebenfalls eine auffallend niedrige Zellzahl (70/3-tel Zellen/ μ l, Überwiegend Granulocyten); es war innerhalb

8 Stunden so schwer erkrankt, dass es nicht mehr ansprechbar war. Bei einer Nachpunktion innerhalb 12 Stunden wurde ein Laktat von 12,1 mmol/l und 8.800/3-tel Zellen/ μ l gemessen.

Ein zweites Kind mit Pneumokokken-Meningitis zeigte bei der Erstpunktion einen Laktatgehalt von 2,5 mmol/l und 321/3-tel Zellen/ μ l. Bei Nachpunktion (nach 2 Tagen) war der Laktatwert auf 5,5 mmol/l und die Zellzahl auf 64.000/3-tel Zellen/ μ l gestiegen.

Trotz der relativ niedrigen Werte bei der Erstpunktion wurden beide Kinder sofort antibiotisch behandelt, da auf Grund früherer ähnlicher Krankheitsbilder eine bakterielle Meningitis vermutet wurde.

Das dritte Kind (mit Serratia-Meningitis) wies einen Laktatgehalt von 2,9 mmol/l und 1.912/3-tel Zellen/ μ l (wenig Granulocyten) im Liquor auf. Auf Grund einer gleichzeitigen Serratia-Sepsis war es 2 Tage intravenös antibiotisch behandelt worden, bis sich der Gesundheitszustand plötzlich verschlechterte. Diese Vorbehandlung könnte die niedrigen Werte erklären.

Von den 6 Kindern mit Laktatkonzentrationen zwischen 3,1 und 4,0 mmol/l konnten bei 4 Kindern Meningokokken und bei jeweils einem Kind Colibakterien bzw. Haemophilus nachgewiesen werden (siehe Tab. 9).

Von den 4 Kindern mit Meningokokken-Meningitis hatten 3 Kinder Zellzahlen < 100/3-tel Zellen/ μ l, alle über 90 % Granulocyten, eines sogar 100 % Granulocyten. Trotz sofortiger Antibiotikatherapie zeigten alle Kinder bei folgenden Nachpunktionen noch erhöhte Zellzahlen auf.

Bei dem Kind mit Haemophilus-Meningitis wies die hohe Zellzahl (12.800/3-tel Zellen/ μ l) schon auf eine bakterielle Infektion hin.

Bei dem Kind mit Coli-Meningitis war die Zellzahl bei der Erstpunktion mit 5.900/3-tel Zellen/ μ l nicht eindeutig für eine bakterielle Infektion, das ausschliessliche Vorhandensein von Granulocyten liess aber an eine eitrige Meningitis denken. Eine Nachpunktion am folgenden Tag mit 13.000/3-tel Zellen/ μ l (über den Laktatwert lagen keine Angaben vor) zeigte eine eindeutige Diagnose.

b) abakterielle Meningitis - hoher Laktatspiegel

Von den 10 Kindern mit seröser Meningitis und Laktatkonzentrationen zwischen 3,1 und 4,0 mmol/l hatte kein Kind Zellzahlen < 100/3-tel Zellen/ μ l; nur bei 2 Kindern wurden weniger als 500/3-tel Zellen/ μ l gemessen. (Eine Übersicht zeigt Tab. 10.)

Eines davon hatte im Rahmen einer Meningo-Encephalitis generalisierte Krämpfe, die den Laktatwert von 3,7 mmol/l erklären könnte. Ausserdem fehlten Granulocyten im Zellbild.

Die beiden Kinder mit hohen Zellzahlen (> 3.500/3-tel Zellen/ μ l) waren an einer Mumps-Meningitis erkrankt, so dass auf Grund der Vorgeschichte (seit ca. 1 Woche Mumps) und fehlender Granulocyten im Liquorpunktat das Vorliegen einer bakteriellen Infektion auszuschliessen war.

Tab. 10: Übersicht: seröse Meningitis - hohes Laktat

Erstpunktion:	Laktat (mmol/l)	Zellzahl (3-tel Z./ μ l)
	3,2	1.120
	3,2	5.380 *)
	3,3	586
	3,3	453
	3,3	2.280
	3,3	3.500
	3,4	524
	3,4	650
	3,7	496
	4,0	3.840 *)

*) = Mumps-Meningitis

Nachuntersuchungen wurden bei diesen Kindern nicht durchgeführt.

c) Thesen für die Bewertung der Laktatspiegel im Überlappungsbereich

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass

1. Laktatwerte $< 3,0 \text{ mmol/l}$ schliessen eine bakterielle Meningitis nicht sicher aus.

Zellzahl und deren Morphologie können manchmal auf das Vorhandensein einer bakteriellen Meningitis hinweisen. Im Zweifelsfall sollte innerhalb 12 Stunden eine Nachpunktion durchgeführt werden, durch die sich meistens eine sichere Diagnose stellen lässt.

2. Laktatwerte $> 3,0 \text{ mmol/l}$ mit gleichzeitiger Zellzahl $< 100/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$ weisen auf eine bakterielle Meningitis hin. Von den Kindern, bei denen dieser Sachverhalt zutraf, konnten bei 3 Kindern Meningokokken nachgewiesen werden.

Bei keinem Kind mit abakterieller Meningitis wurden Laktatwerte $> 3,0 \text{ mmol/l}$ und gleichzeitiger Zellzahl $< 100/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$ gefunden.

3. Auch bei serösen Meningitiden kommen Laktatwerte $> 3,0 \text{ mmol/l}$ im Liquor vor. Bei gleichzeitig hohen Zellzahlen (ca. $3.000 - 5.000/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$) ist an eine Mumps-Meningitis zu denken.

4. Nachpunktionen

a) Meningitiden ohne Erregernachweis Gruppe I - IV

Von den Kindern mit Virus-Meningitis wurden nur 23 Kinder (14 %) nachpunktiert, 2 von ihnen noch ein zweites Mal. Kein Kind mit Mumps-Meningitis wurde erneut punktiert.

6 Kinder (27 %) wurden innerhalb 5 Tagen nachpunktiert, 13 Kinder (60 %) innerhalb 6 - 14 Tagen, 3 Kinder (13 %) nach mehr als 2 Wochen.

Im Durchschnitt betrug die Laktatkonzentration aller Nachpunktionen $1,7 \text{ mmol/l} \pm 0,3$, also im Normalbereich (siehe Tab. A1 im Anhang).

Die Zeit zwischen Erst- und Nachpunktion zeigte keine auffälligen Unterschiede in dem Laktatwert. Nur 12 der 23 nachpunktierten Kinder hatten bei der Erstpunktion erhöhte Laktatwerte aufgewiesen, jetzt traf dies nurmehr bei 2 Kindern zu, die bei einer erneuten Nachpunktion ebenfalls Normalwerte zeigten ($\leq 2,0 \text{ mmol/l}$).

Im Gegensatz zum Laktatwert blieb die Zellzahl bei allen Nachpunktionen im Durchschnitt erhöht. Lag sie innerhalb der ersten 5 Tage bei $422/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$, so fiel sie nach 6 - 14 Tagen nach der Erstpunktion auf $321/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$ ab. Nur 2 Kinder zeigten Zellzahlen $< 20/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$, 11 Kinder weisen Zellzahlen $< 100/3\text{-tel Zellen}/\mu\text{l}$ auf.

Hinsichtlich der Zellmorphologie stellte sich heraus, dass mit zunehmendem Abstand zur Erstpunktion die Granulocyten zugunsten der Lympho-Monocyten abnahmen. Nach mehr als 3 Tagen nach Erstpunktion waren bei 17 Patienten (74 %) keine Granulocyten mehr vorhanden.

Die 3 Patienten, die in Gruppe V zusammengefasst waren, zeigten hinsichtlich Laktat und Zellbild gleichen Sachverhalt.

b) Meningitiden mit Erregernachweis

Alle 83 Kinder mit bakterieller Meningitis wurden nachpunktiert; 65 Kinder (78 %) ein zweites Mal, 29 Kinder (35 %) ein drittes und 12 Kinder (14 %) ein viertes Mal.

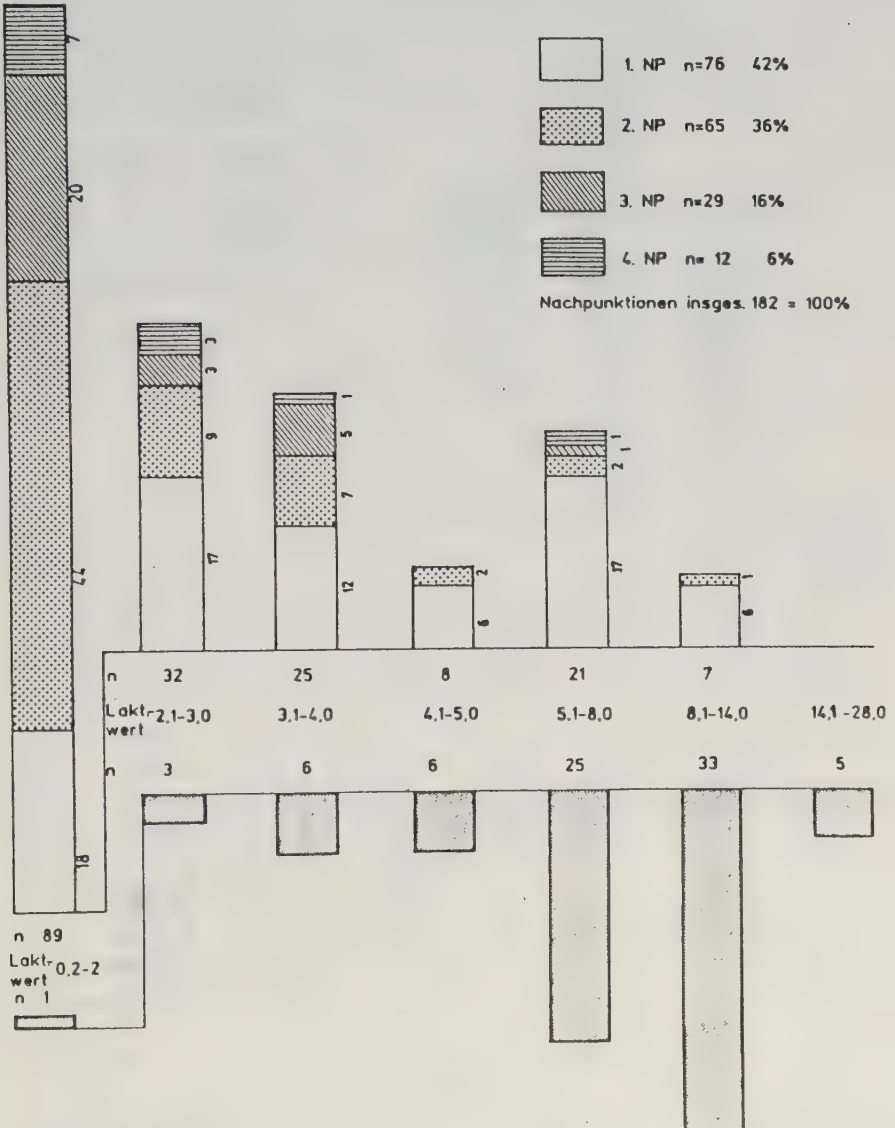
Einen Überblick aller Nachpunktionen im Vergleich zur Erstpunktion zeigt Tab. 11 für den Laktatgehalt und Tab. 12 für die Zellzahl.

Von den insgesamt 182 nachpunktierten Laktatwerten wurden 89 mal Werte $\leq 2,0$ gemessen, 57 mal lagen die Werte zwischen 2,1 und 4,0 mmol/l. (Bei 63 Kindern hatten sich die Laktatwerte von der vorherigen zu folgenden Punktion normalisiert, demnach wurden 26 mal Laktatwerte bei Kindern gemessen, die zuvor schon Normalwerte aufgewiesen hatten.)

Bei 16 Kindern (19 %) trat die Normalisierung innerhalb von 5 Tagen ein, bei 32 Kindern (38 %) innerhalb 6 - 14 Tage. Bei 20 Kindern wurden bei der zuletzt durchgeführten Nachpunktion noch erhöhte Werte gemessen.

TABELLE 11: BAKTERIELLE MENINGITIS LAKTATWERT (mmol/l)

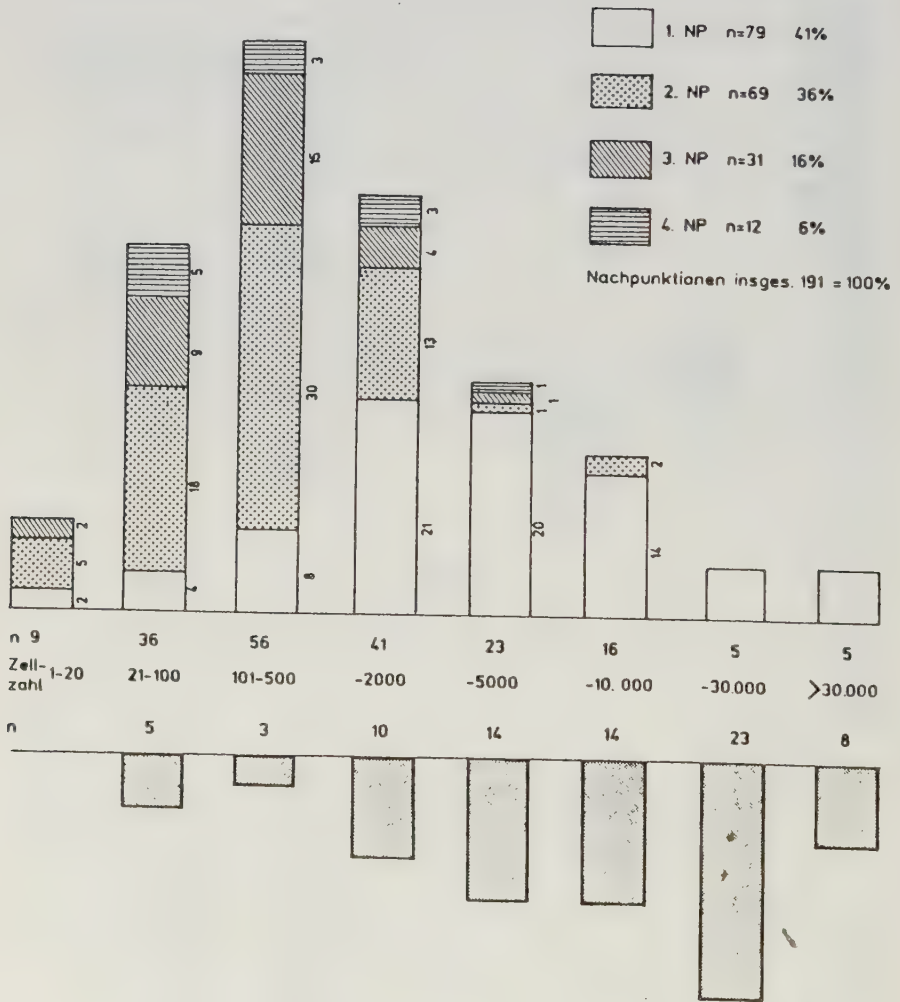
Nachpunktionen



Zahl der Patienten n = 79

Erstpunktion

TABELLE 12: BAKTERIELLE MENINGITIS ZELLZAHL (3-tel Z./ μ l)
Nachpunktionen



Zahl der Patienten n = 77

Erstpunktionen

Im einzelnen zeigte sich:

Bezüglich der 1. Nachpunktion wurden 71 Kinder (85 %) innerhalb 3er Tage nachpunktiert. Bei 5 Kindern lagen 0 Laktatangaben vor.

Die Laktatkonzentration sank in den ersten 2 Tagen sehr schnell: sie lag am 1.Tag bei durchschnittlich $7,6 \pm 3,4$ mmol/l, am 2. Tag bei nur noch $3,8 \pm 1,8$ mmol/l; ab dem 5. Tag mit $1,9 \pm 0,4$ mmol/l etwa im Normbereich (siehe Tab. A 2 im Anhang).

Die Mittelwerte der 2. Nachpunktion lagen ungleich höher. Nach 2 - 3 Tagen nach Erstpunktion bei $6,0 \pm 2,1$ mmol/l, nach 4 - 5 Tagen bei $3,0 \pm 1,4$ mmol/l. Dieser Sachverhalt lässt sich damit erklären, dass es den Kindern klinisch so schlecht ging, so dass engmaschige Kontrollpunktionen durchgeführt wurden, die die Schwere des Krankheitsbildes widerspiegeln. Deshalb auch der Laktatanstieg am 4. Behandlungstag bei der Übersicht aller Nachpunktionen während der 1. Behandlungswoche in Tab. 13.

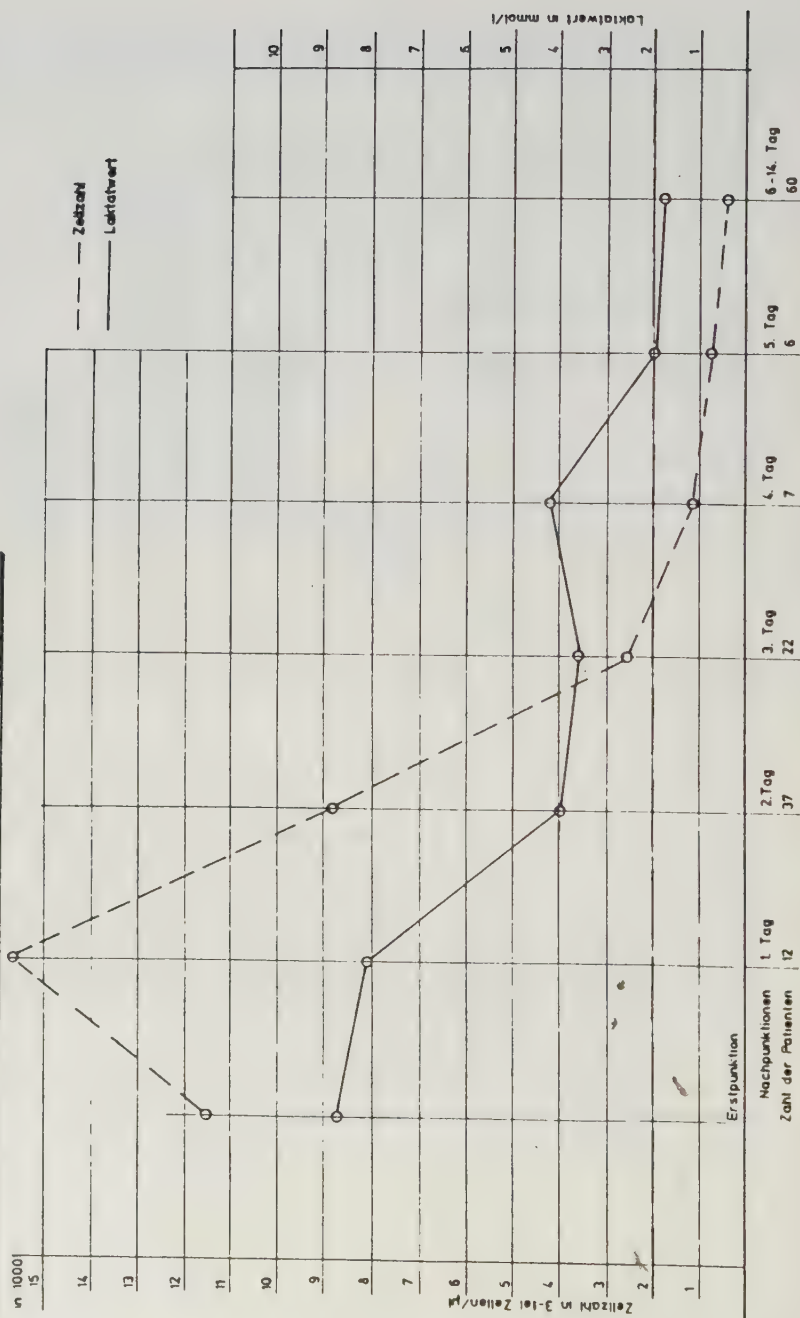
Bei den Zellzahlen war der steile Anstieg am 1. Behandlungstag auffällig, danach sanken die Zellzahlen etwa parallel der Laktatkonzentrationen.

Zwischen dem 2. und 4. Behandlungstag gingen die Zellzahlen rasch zurück, dann langsamer. Von allen 191 Nachpunktionen mit exakten Zellzahlenangaben wurden nur 9 mal (5 %) Normalwerte ($\leq 20/3$ -tel Zellen/ μ l) gemessen; bei 45 Nachpunktionen (24 %) Werte $< 100/3$ -tel Zellen/ μ l.

Der Anstieg am 1. Behandlungstag könnte folgendermassen erklärt werden: Auf Grund des schweren Krankheitsverlaufs wurden 12 Kinder schon nach 1 Tag nachpunktiert (10 dieser Kinder hatten Laktatwerte zwischen 7,2 und 19,4 mmol/l bei der Erstpunktion).

Bei den verbleibenden 2 Kindern lagen Zellzahl und Laktatwert im Überlappungsbereich mit abakteriellen Meningitiden, so dass eine rasche Kontrollpunktion notwendig war.

**TABELLE 13: ÜBERSICHT ÜBER LAKTAT - UND ZELLZAHLMITTELWERTE
INNERHALB VON 14 TAGEN NACH DER ERSTPUNKTION**



In Bezug auf die Morphologie der Liquorzellen gingen auch bei den bakteriellen Meningitiden die Granulocyten zugunsten der Lympho-Monocyten zurück, allerdings herrschte hier ein überwiegend granulocytäres Zellbild länger vor. Innerhalb 3er Tage nach Erstpunktion waren noch überwiegend/fast ausschliesslich Granulocyten vorhanden, nach mehr als 6 Tagen nach Erstpunktion waren meist keine oder < 10 % Granulocyten vorhanden.

In der Grössenordnung 10 - 60 % überwogen die Monocyten, ein überwiegendes Zellbild (> 60 %) wurde nur bei Lymphocyten beobachtet.

Hinsichtlich einzelner Erregergruppen konnten keine morphologischen Auffälligkeiten beobachtet werden.

c) Bewertung der Nachpunktionen

Hiermit möchte ich darauf aufmerksam machen, dass der Verlauf von Zellzahl und Laktatwerten in der vorliegenden Studie als Richtlinien bewertet werden sollten, da Zeitpunkt und Anzahl der Nachpunktion sehr stark variierten. Wären alle Kinder innerhalb der ersten Behandlungswoche täglich lumbal punktiert worden, könnten exaktere Aussagen gemacht werden. Aus medizinischen Gründen ist dies jedoch nicht vertretbar.

5. Mögliche Einflussnahmen auf Laktatgehalt und Zellzahl

a) Antibiotische Vorbehandlung

Hier sollen die 14 Kinder vorgestellt werden, die vor der Klinikaufnahme bereits antibiotisch vorbehandelt waren und bei denen kein Erregernachweis im Liquor möglich war. Eine Übersicht zeigt folgende Tabelle:

Tab. 14: Übersicht antibiotisch vorbehandelter Patienten

Diagnose: "Bakterielle" Meningitis ohne Erregernachweis

Zellzahl (3-tel Z./ μ l)	Laktat (mmol/l)	AB-vorbeh. (T = Tage)	Sonstiges
7.232	3,7	Art, Dauer?	wegen eitrigem Zahn
2.160	1,8	5 T iv	Sepsis (aneorobe Sporenbildner) plötzl. Verschlechterung; Li : >90% Granulocyten
2.790	2,4	bis vor 2 T	Sepsis (Streptok. faecalis); Li: >90% Granulocyten plötzl. Verschlechterung
8.800	2,4	1 T iv	BB : 19.200 Leukocyten Mikro BKS : 38/h
4.700	3,0	1 T oral	BB : 13.000 Leukocyten Li : 85% Granulocyten
5.600	-	4 T iv	im auswärtigem Krankenhaus

Diagnose: "Abakterielle" Meningitis

560	3,2	5 T oral	Pneumonie, plötzl. Verschlechterung Li : 80% Lymphocyten
421	1,4	2 T oral	BB : 7.800 Leukocyten (50% Lymphocyten)
249	1,8	3 T oral	Angina Li : 80% Lymphocyten
839	1,9	4 T oral	Li : je 50% Lymphocyten/ Monocyten
170	2,1	7 T oral	Rachen-, Harnwegsinfekt, plötzl. Verschlechterung
138	2,2	1 T oral	Darminfekt, Li : 62% Lymphocyten, 28% Monocyten
278	2,4	3 T oral	Racheninfekt Meningo-Encephalitis
691	2,4	1 T im	Li : 95% Lymphocyten

BB = Blutbild

Li = Liquorpunktat

Bei 8 Kindern wurde die Diagnose "seröse Meningitis" gestellt, bei den verbleibenden 6 Kindern lautete die Diagnose: "eitrige Meningitis ohne Erregernachweis".

Tab. 15: Vergleich: Laktat und Zellzahl bei antibiotisch vorbehandelten Patienten

		n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$	p
Laktat	I	8	1,4	3,2	2,2	0,5	
							> 0,05
(mmol/l)	II	5	1,8	3,7	2,7	0,7	
Zellzahl	I	8	138	839	418	256	
							< 0,01
(3-tel Z./ μ l)	II	6	2.166	8.000	5.081	2.336	

I = "seröse" Meningitis, II = "eitrige" Meningitis

Die Laktatkonzentrationen der "eitrigen" Meningitiden lagen mit durchschnittlich 2,7 mmol/l nur geringfügig höher als die der abakteriellen Meningitiden mit 2,2 mmol/l. Mit Hilfe des T-Tests wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden ($p = > 0,05$).

Dies würde vermuten lassen, dass nach einer antibiotischen Vorbehandlung der Laktatwert keine sichere Unterscheidung zwischen bakterieller-abakterieller Meningitis zuliesse.

Im Einzelnen zeigte sich:

Je 1 Kind beider Meningitisarten wies einen Laktatwert $> 3,0$ mmol/l auf, wobei bei dem einen Kind die Zellzahl von 7.232/3-tel Zellen/ μ l zur Diagnose "eitrige" Meningitis beigetragen haben dürfte; wie lange das Kind antibiotisch vorbehandelt war (eitriger Zahn) war nicht exakt angegeben.

Die beiden Kinder mit "bakterieller" Meningitis und auffallend niedrigen Laktatwerten (2,4 und 1,8 mmol/l) waren 2 (3) Wochen alte Säuglinge, die auf Grund einer Sepsis (positive Blutkulturen) 1 (2) Wochen intravenös antibiotisch vorbehandelt waren; dies könnte die niedrigen Laktatwerte (und Zellzahlen: 2.166/3-tel Zellen/ μ l und 2.790/3-tel Zellen/ μ l) erklären.

Ein weiteres Kind, das 1 Tag intravenös antibiotisch vorbehandelt war, wies einen Laktatwert von nur 2,4 mmol/l auf, aber 8.800/3-tel Zellen/ μ l, die sicherlich für die Diagnose "eitrige" Meningitis sprechen. Das einzige Kind mit "bakterieller" Meningitis, das vor der Klinikaufnahme oral Antibiotika erhalten hatte, zeigte einen Laktatwert von 3,0 mmol und 4.700/3-tel Zellen/ μ l im Liquorpunktat. Das Blutbild (13.000 Leukocyten) und die Zellmorphologie ($> 85\%$ Granulocyten) im Liquorpunktat liessen eine bakterielle Meningitis wahrscheinlich erscheinen.

Das eine Kind, bei dem kein Laktat vorlag, war in einem auswärtigen Krankenhaus liquorpunktiert worden (5.600/3-tel Zellen/ μ l und dort bereits 4 Tage intravenös antibiotisch behandelt worden, diese Therapie wurde nach der Verlegung fortgeführt.

Die hohen Zellzahlen dürften ein Grund dafür gewesen sein, dass die behandelten Ärzte eine "bakterielle" Meningitis vermuteten ($\bar{x} = 5.081/3$ -tel Zellen/ μ l).

Von den 8 Kindern mit seröser Meningitis waren bis auf eines alle oral antibiotisch vorbehandelt (bis zu 7 Tage). Ein Vergleich jeweils 3 dieser Kinder (die einen waren bis zu 2 Tage, die anderen 4 und mehr Tage vorbehandelt) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Laktatspiegel und Zellzahl ($p = \text{jeweils} > 0,05$).

Auf Grund dieser Beobachtungen musste man unterscheiden, ob oral oder intravenös antibiotisch vorbehandelt wurde.

Von den 83 Kindern mit nachgewiesenen bakterieller Meningitis waren 14 (17 %) ebenfalls antibiotisch vorbehandelt vor der Klinikaufnahme, 4 Kinder länger als 1 Tag. Bis auf 2 Kinder hatten alle deutlich erhöhte Laktatspiegel ($> 5,0$ mmol/l) und waren oral antibiotisch vorbehandelt.

Ein Mittelwertsvergleich von Laktatwert und Zellzahl bei diesen Kindern mit denen, die auch an einer nachgewiesenen bakteriellen Meningitis erkrankt, aber vor Klinikaufnahme nicht antibiotisch vorbehandelt waren, zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,2$).

Die 2 Kinder mit relativ niedrigen Laktatspiegeln (2,5 mmol/l und 4,1 mmol/l) für eine bakterielle Infektion, waren beide intravenös antibiotisch vorbehandelt worden (2 Tage, 1 Tag).

Ein Mittelwertsvergleich der 14 vorbehandelten Kinder mit nachgewiesener bakterieller Meningitis mit den 158 Kindern mit der Diagnose "abakterielle Meningitis" zeigte sowohl im Laktatwert als auch in der Zellzahl signifikant unterschiedliche Werte ($p < 0,001$), siehe Tab. 16:

Tab. 16:

		n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$	p
Laktat (mmol/l)	I	158	0,3	4,0	2,2	0,6	< 0,001
	II	14	2,5	14,0	8,0	3,2	
Zellzahl (3-tel Z./ μ l)	I	158	45	5.380	921	912	< 0,001
	II	14	321	49.640	10.568	12.499	

I = abakterielle Meningitis, Gruppe I - IV

II = bakterielle Meningitis, antibiotisch vorbehandelt

Diese Resultate würden dafür sprechen, dass eine kurze orale antibiotische Vorbehandlung (von 1 oder 2 Tagen) den Laktatspiegel nicht so zu senken scheint, dass beim Vorliegen einer bakteriellen Infektion diese nicht mehr zu erkennen sei. Bei einer intravenösen antibiotischen Vorbehandlung des gleichen Zeitraums dagegen kann der Laktatspiegel so absinken, dass er zur Differentialdiagnose nur sehr bedingt herangezogen werden kann.

b) Erkrankungsdauer

Kann man auf Grund der Erkrankungsdauer (den Zeitraum zwischen den ersten Krankheitssymptomen und der Klinikaufnahme) Rückschlüsse auf das Vorliegen einer bakteriellen oder serösen Meningitis ziehen?

Bei insgesamt 16 Patienten lagen keine exakten Angaben vor.

Von den Kindern mit gesichert bakterieller Meningitis war der grösste Teil, 51 Kinder (68 %), akut erkrankt (Aufnahme- oder Vortag). Dies traf auch bei 72 Kindern (47 %) mit Virusmeningitis zu.

Bei 11 Kindern mit bakteriellen Infektionen (5 Haemophilus, 5 Meningokokken, 1 Pneumokokken) verschlechterte sich der Gesundheitszustand innerhalb 12 Stunden bis zur Bewusstlosigkeit. Solch ein fulminanter Krankheitsverlauf war bei Kindern mit seröser Meningitis nicht vorgekommen.

Vergehen dagegen 4 und mehr Tage bis zur Klinikaufnahme lässt das eher an eine Virusmeningitis denken. (51 Patienten (34 %) gegenüber 11 Patienten (15 %) mit bakterieller Meningitis.)

6. Zusätzliche Unterscheidungsparameter

Als weitere Unterscheidungskriterien werden zum einen klinische Aspekte (Ausprägungsgrad des Meningismus, die Bewusstseinslage und die Höhe des Fiebers der Kinder bei Klinikaufnahme) berücksichtigt, zum anderen allgemeine Entzündungszeichen im Blut der Patienten.

a) Klinik

1. Meningismus

Bei der Meningismusausprägung wurden folgende Abstufungen in den Krankenblättern vorgefunden:

Tab. 17: Meningismus

	Virus-Meningitis		bakterielle Meningitis	
1. Ø Angabe	n =	13 (8 %)	14	(17 %)
2. kein Meningismus	n =	9 (6 %)	4	(5 %)
3. angedeutet Meningismus	n =	64 (40 %)	17	(20 %)
4. deutlicher Meningismus	n =	<u>72 (46 %)</u>	<u>48</u>	<u>(58 %)</u>
Summe		158 (100 %)	83	(100 %)

Bei 13 Kindern (8 %) mit Virusmeningitis und bei 14 Kindern (17 %) mit (nachgewiesenen) bakterieller Meningitis lagen keine Angaben vor.

Es zeigte sich, dass der Ausprägungsgrad des Meningismus keine gute Unterscheidungshilfe (bakterielle - seröse Meningitis) darstellt, da grosse Überlappungsbereiche auftraten.

Ein deutlicher Meningismus wurde bei 48 Patienten (58 %) mit bakterieller Meningitis gefunden, ebenso bei 72 Kindern (46 %) mit Virusmeningitis. Jeweils ca. 5 % der Kinder beider Meningitisarten zeigten keinen Meningismus.

Von den Kindern, die antibiotisch vorbehandelt waren, hatten alle 6 Kinder mit Diagnose "eitrige" Meningitis einen deutlichen Meningismus, von denen mit Diagnose "seröse" Meningitis 5 von 8 Kindern.

2. Bewusstseinslage

Tab. 18: Bewusstseinslage

	Virus-Meningitis		bakterielle Meningitis	
1. Ø Angabe	n =	86 (55 %)	22	(26 %)
2. bewusstseinsklar	n =	50 (32 %)	4	(6 %)
3. eingetrübt, aber ansprechbar	n =	18 (11 %)	31	(37 %)
4. nicht ansprechbar	n =	2 (1 %)	14	(17 %)
5. berührungsempfindlich	n =	2 (1 %)	12	(14 %)
Summe:		158 (100 %)	83	(100 %)

Erläuterungen siehe "Anmerkungen zur Erstellung des Aufnahmebogens" im Anhang.

Auf Grund der grossen Zahl der Kinder, bei denen keine Angaben vorlagen (insgesamt 108 Kinder) siehe Tab. 18, müssen nachfolgende Beobachtungen mit Vorsicht gewertet werden; dennoch war eine Tendenz zu einer "eingeschränkten Bewusstseinslage" bei Kindern mit bakterieller Infektion auffällig.

Während von den Kindern mit Virusmeningitis 50 (32 %) bei der Klinikaufnahme bewusstseinsklar waren, kam dies nur bei 4 Kindern (5 %) mit bakterieller Infektion vor.

Von diesen waren 31 Kinder (37 %) in ihrem Bewusstsein eingetrübt, aber ansprechbar, 14 Kinder (17 %) waren nicht ansprechbar; dieses zeigte sich nur bei 2 Kindern mit Virus-Meningitis.

3. Fieber

Hier wurden die Fieberwerte (gemessen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme beziehungsweise der Liquorpunktion bei bereits stationären Patienten) untersucht.

Sowohl bei den Untergruppen der serösen Meningitiden als auch bei den speziellen Erregergruppen der bakteriellen Infektionen (einschliesslich der antibiotisch vorbehandelten Kinder) wurden durchschnittlich Temperaturen zwischen 38,5° und 39 °C vorgefunden. Siehe Tab. A 3 im Anhang.

Einige Kinder beider Meningitisarten hatten am Punctionstag kein Fieber (Temperatur < 37,0°), so dass auch in diesem Fall an eine bakterielle Meningitis gedacht werden muss. Während des stationären Aufenthalts zeigten jedoch auch diese Kinder erhöhte Temperaturen.

4. Zusammenhänge untereinander

Um etwaige Zusammenhänge zwischen

1. Fieber und Bewusstseinslage,
2. Bewusstseinslage und Ausprägegrad des Meningismus,
3. Erkrankungsdauer und Ausprägegrad des Meningismus

herauszufinden, wurden die 3 Vergleichspaare mit dem χ^2 -Test verglichen.

Sowohl bei den bakteriellen als auch serösen Infektionen wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den 3 Vergleichspaaren gefunden.

b) Laborparameter aus dem Blut

Aus den Laborwerten (des Blutes) wurden folgende "Entzündungsparameter" mit berücksichtigt:

1. Leukocytenanzahl,
2. Anteil der segmentkernigen Granulocyten im Differentialblutbild,
3. Anteil der jugendlichen Granulocyten und deren Vorstufen im Differentialblutbild,
4. Mikro-BKS,
5. α_2 -Wert der Elektrophorese.

Ein Mittelwertvergleich mit dem T-Test zeigte signifikante Unterschiede ($p = < 0,01$) bei folgenden Laborparametern:

Leukocytenzahl,
BKS,
jugendliche Granulocyten und deren Vorstufen,
 α_2 -Gehalt.

Einzelheiten sind Tab. A 3 im Anhang zu entnehmen.

Bei den serösen Erkrankungen zeigten Kinder mit Mumps-Meningitis zu erwartende niedrige Werte bei Leukocyten, Segmentkernigen, BKS. Bei den Kindern mit Meningokokken-Meningitis wurden durchschnittlich die höchsten Leukocytenzahlen ($19.705 \pm 11.870/3$ -tel Z./ μ l), bei den Haemophilus-Infektionen dagegen die höchsten α_2 - und BKS-Werte sowie den höchsten Anteil an jugendlichen Granulocyten im Differentialblutbild. Eine Übersicht zeigen die Tab. A 4 und Tab. A 5 im Anhang.

Trotz der signifikanten Unterschiede jener Laborparameter gab es bei beiden Meningitisarten sowohl stark erhöhte als auch Normalwerte, so dass im Einzelfall die Blutanalysen nicht sehr hilfreich zur Differentialdiagnose seröse-eitrige Meningitis sein dürften.

7. Kontrollgruppe

Ziele für die Aufstellung einer Kontrollgruppe:

1. Ermittlung eines "Normalwertes" für den Liquorlaktat,
2. Aufzeigen von Erkrankungen mit erhöhten Laktatwerten.

Die Erstellung von Normbereichen für das Liquorlaktat stellt ein Problem dar, da zu diesem Zweck völlig gesunde Patienten lumbalpunktiert werden müssten. Dies ist aus ethischen und medizinischen (Komplikationsrisiko) Gründen nicht durchführbar.

Zu der vorliegenden Untersuchung sind die Laktatspiegel solcher Kinder herangezogen worden, bei denen retrospektiv eine Meningitis ausgeschlossen wurde und die Zellzahlen im Normbereich aufwiesen ($< 80/3$ -tel Zellen/ μ l bis zu einem Alter von 4 Wochen, ältere Kinder $< 20/3$ -tel Zellen/ μ l).

Ergebnis

Bei insgesamt 604 Patienten im Alter zwischen 1 Tag und 18 Jahren waren obige Bedingungen erfüllt, 79 Kinder waren ≤ 4 Wochen alt. Das Verhältnis der erkrankten Buben zu den Mädchen lag bei $\approx 1,5 : 1$ (360 : 244). Neugeborene (bis zu 4 Wochen alt) hatten durchschnittlich deutlich höhere Laktatspiegel ($2,0 \pm 1,1$ mmol/l) als alle älteren Kinder ($1,6 \pm 0,5$ mmol/l), wie folgende Tabelle zeigt:

Tab. 19: Laktatwerte-Kontrollgruppe:

	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	p
Neugeborene	79	1,0	6,4	2,0	1,1
> 4 Wochen	525	0,3	5,4	1,6	0,5

Die obere Normgrenze für Kinder älter als 4 Wochen könnte somit bei $< 2,1$ mmol/l angegeben werden.

Erhöhte Laktatwerte ($\bar{x}$ + Standardabweichung: $> 2,0$ mmol/l) kamen häufiger bei folgenden Erkrankungen vor:

1. fieberhafte Erkrankungen wie Sepsis,
hyperpyretische Toxikose,
2. unreife Neugeborene (praenatale Dystrophie und Atemnotsyndrom),
3. Krampfanfälle,
4. Durchblutungsstörungen im Gehirn.

Insgesamt waren 247 Patienten daran erkrankt, die älter als 4 Wochen am Punctionstag waren.

Einzelheiten stellt Tab. A 6 im Anhang dar.

Im Durchschnitt betrugen die Laktatwerte der Kinder mit oben genannten Diagnosen $1,7 \pm 0,6$ mmol/l. Bei 28 Patienten (11 %) waren Laktatspiegel $> 2,2$ mmol/l gemessen worden.

Von den restlichen 278 Kindern (älter als 4 Wochen) hatten nur 4 Laktatspiegel $> 2,2$ mmol/l. (1 Kind mit Halsmarklymphom (2,8 mmol/l); 2 Kinder mit schweren Infektionen des Atemtrakts (2,4 bzw. 4,8 mmol/l) 1 Kind mit Gastroenteritis und Harnwegsinfekt: 2,5 mmol/l.)

Laktatwerte $> 2,0$ mmol/l kamen bei nahezu allen aufgeführten Erkrankungen (siehe Tab. A 6 im Anhang) vor.

Der Laktatspiegel allein gibt somit keinen Aufschluss über die zugrunde liegende Erkrankung. Er sollte immer im Zusammenhang mit anderen Liquorparametern und dem klinischen Gesamteindruck des Patienten gesehen werden, um differentialdiagnostische Bedeutung zu erlangen.

VI. DISKUSSION

Wie aus dem bisher Dargestellten zu entnehmen ist, kann die Laktatbestimmung im Liquor eine grosse Hilfe für die Differentialdiagnose bakterielle/abakterielle Meningitis sein.

(Eine Einschränkung stellt eine intravenöse antibiotische Vorbehandlung vor der ersten Liquorpunktion dar, auf diese Patientengruppe soll später eingegangen werden.)

Die Laktatmittelwerte sind signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). (Siehe Tab. 3, S. 15).

Während bei zahlreichen Studien in früheren Untersuchungen stets über erhöhte Laktatwerte bei eitrigen Meningitiden berichtet wurde (7, 8, 10, 16, 20, 24, 25, 29, 30), liegen diesbezüglich bei viralen Meningitiden unterschiedliche Ergebnisse vor. Bei diesen Erkrankungen fanden Ferguson (19), Controni (14) und Herold (23) keine Unterschiede der Laktatspiegel zu denen von Kontrollgruppen. Andere Autoren (3, 24, 38) berichten, dass auch erhöhte Laktatspiegel auftreten, in 2 Studien waren sogar signifikant höhere Werte gemessen worden (20, 30).

Bei der vorliegenden Untersuchung wiesen 93 Kinder (58 %) Werte $> 2,0$ mmol/l, davon 10 Kinder (6 %) sogar > 3 , mmol/l auf.

Bei Werten $> 4,0$ mmol/l konnte eine abakterielle Meningitis ausgeschlossen werden. Dennoch gab es einen Überlappungsbereich zwischen 1,9 und 4,0 mmol/l.

Das Ausmass der Überlappung der Messwerte von anderen Kollektiven früherer Studien ist sehr unterschiedlich. Während teilweise keinerlei Überlappungen gemessen wurden (8, 16, 18, 25, 27, 30, 42) zeigten die Messwerte anderer Kollektive keinen klaren Trennbereich für die beiden Meningitisarten (3, 7, 9, 20, 24, 36).

Folgende Trenngrenzen für die Laktatkonzentration wurden angegeben: 2,8 mmol/l (9, 16), 3,3 mmol/l (13, 25), 3,5 mmol/l (27), 3,6 mmol/l (51), 3,9 mmol/l (8, 36), 4,2 mmol/l (33), 4,3 mmol/l (18). (Als Ursachen für diese stark abweichenden Angaben könnten unterschiedliche Messmethoden (enzymatisch, photometrisch) und die damit verbundenen unterschiedlichen Messgenauigkeiten angeschuldigt werden.)

Die Trenngrenzen sollten möglichst tief angesetzt werden, um keinem Patienten mit bakterieller Meningitis die dringend benötigte antibiotische Therapie vorzuenthalten. (Die Sensitivität eines Testes sollte nahe 100 % liegen.)

Bei einer Trenngrenze von 3,5 mmol/l wurde von Kleine und Mitarbeitern (27) eine Sensitivität von 100 % für den Laktatwert gemessen; bei der vorliegenden Arbeit wären 6 Patienten mit bakterieller Infektion nicht erfasst worden ($\approx$ Sensitivität: 92). Bei einer Trenngrenze von 3,0 mmol/l wurde eine Sensitivität von 96 erreicht.

Die Zuhilfenahme von der Zellzahl und deren Morphologie können zum Teil weitere Auskünfte geben.

Bei Laktatwerten $> 3,0$ mmol/l und Zellzahlen $< 100/3$ -tel/Zellen/ μ l konnte eine abakterielle Meningitis ausgeschlossen werden. Gleiches gilt, wenn 100 % Granulocyten im Liquor enthalten waren. (Dies traf bei 6 Patienten zu.)

Überwiegend oder fast ausschliesslich (> 85 %) Granulocyten wurden auch zu Beginn einer viral ausgelösten Meningitis gefunden. Während Brook (8) das nur für den ersten Erkrankungstag beschrieb, fanden sich bei dem vorliegenden Kollektiv auch am 3. Erkrankungstag einer Virusmeningitis noch überwiegend Granulocyten.

Die Zellmorphologie ist auch sehr hilfreich zur Differentialdiagnose Mumps-Meningitis - bakterielle Meningitis, da auch bei der Mumps-Meningitis hohe Zellzahlen und Laktatwerte auftreten können. Von den 32 an Mumps-Meningitis erkrankten Kindern wurden 5 mal Zellzahlen zwischen 2.800- und 5.400/3-tel Zellen/ μ l gemessen, 4 mal Laktatwerte zwischen 3,0 und 4,0 mmol/l.

Mit einer Ausnahme wurde bei allen Kindern keine (bzw. < 10 %) Granulocyten im Zellbild gefunden; bei bakteriellen Meningitiden sind dagegen fast ausschliesslich Granulocyten im Liquor nachweisbar.

Hirnhautentzündungen, die durch Pneumo- oder Meningokokken verursacht werden, sollen zu höheren Laktatkonzentrationen führen als solche, durch Haemophilus influenzae verursacht (5, 8, 20, 38).

Bei dem vorliegenden Kollektiv traf das Gegenteil zu: bei diesen durch *Haemophilus influenzae* verursachten Erkrankungen wurden sowohl der absolut höchste Laktatspiegel (25,9 mmol/l) als auch der höhere Mittelwert ($\bar{x}$ = 9,7 mmol/l) gemessen gegenüber Meningokokken ($\bar{x}$ = 6,9 mmol/l) und Pneumokokken ($\bar{x}$ = 8,1 mmol/l). Der absolut höchste Mittelwert mit 13,5 mmol/l (Streptokokken-B-Meningitis) kann nicht als repräsentativ angesehen werden wegen der kleinen Fallzahl (2 Kinder).

Einige Autoren (22, 35, 42) weisen ferner auf die Bedeutung der Laktatmessung zur Abgrenzung einer tuberkulösen zu einer viralen Meningitis hin. Eine mässige Zellvermehrung (< 400 Zellen/ μ l) und das Überwiegen von Rundzellen sind für beide Erkrankungen typisch. Zusätzlich stark erhöhte Laktatspiegel (> 4,0 mmol/l) weisen dagegen auf die tuberkulöse Infektion hin (22), bei der (als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel) die Laktatspiegel über Wochen erhöht bleiben (8, 36, 51). Bei Virusmeningitiden sinken diese schnell in den Normbereich ab. Alle oben genannten Kriterien sind in dem einen hier vorkommenden Fall erfüllt worden.

Kontrolluntersuchungen des Liquorlaktats geben Auskunft über die Effektivität der angesetzten Therapie.

Hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Normalisierung der Laktatkonzentrationen sind meist Zeiträume von 7 - 10 Tagen angegeben (8, 36, 40). Bis zum 2. oder 3. Tag einer wirksamen antibiotischen Therapie wird die Laktatkonzentration noch deutlich erhöht gefunden (5, 8, 49). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie:

Am 2. Tag nach Beginn der Antibiotikabehandlung lagen bei 16 Patienten (21 %) mit gesichert bakterieller Meningitis die Laktatwerte $\leq$ 3,0 mmol/l, bei 7 der Kinder sogar im Normbereich ($\leq$ 2,0 mmol/l). Bei 5 weiteren Kindern nach 3 Tagen Therapie ebenfalls $\leq$ 2,0 mmol/l. Auch Mandal und Mitarbeiter (41) wiesen bereits normalisierte Laktatspiegel bei Patienten mit bakterieller Meningitis am 2. Behandlungstag nach.

Diese Beobachtungen führten zu der Vermutung, dass eine antibiotische Vorbehandlung vor der ersten Liquorpunktion den Aussagewert des Laktatgehalts stark einschränken kann. Bei der vorliegenden Studie wurde herausgefunden, dass eine 1 - 2tägige orale antibiotische Therapie den Laktatspiegel im Liquor nicht oder nur sehr langsam senkt. (Auch bei einer oralen Vorbehandlung von 3 und mehr Tagen waren deutlich erhöhte Laktatwerte bei den bakteriellen Meningitiden gemessen worden.)

Demgegenüber wurden bei Patienten, die 1 Tag intravenös antibiotisch anbehandelt waren, Laktatwerte gemessen, die keine sichere Differentialdiagnose seröse - bakterielle Meningitis mehr ermöglichten. Ähnliche Erfahrungen hatten auch Kleine und Mitarbeiter gemacht (27).

Die Bedeutung der Laktatbestimmung bei der Unterscheidung einer antibiotisch anbehandelten eitrigen zu einer viralen Meningitis (8, 11, 14, 16, 36, 41) muss demnach insofern relativiert werden, dass dies nur für eine orale Vorbehandlung zutrifft.

In den zahlreichen früheren Veröffentlichungen ist oftmals weder über die Art der antibiotischen Vorbehandlung (oral - intravenös) noch über deren Dauer berichtet worden. Dies sollte bei der Aussagekraft dieser Untersuchungen berücksichtigt werden.

Erhöhte Laktatwerte können auch bei anderen Erkrankungen auftreten (4, 28, 32, 51, 52, 54). Nach dieser Studie, besonders nach infektiösen Erkrankungen (wie z.B. Sepsis, hyperpyretische Toxikose, Erkrankungen des Atemtraktes), generalisierten Krampfanfällen, sowie Durchblutungsstörung im Gehirn.

Bei einer längeranhaltenden allgemeinen Acidose wäre eine Laktaterhöhung im Liquor auch denkbar.

Bei der Diagnosestellung sollte der Laktatwert deshalb in Relation zu anderen Liquorparametern und dem gesamten Krankheitsbild des Patienten gesehen werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Im Beobachtungszeitraum von 1979 - 1984 wurden im Kinderkrankenhaus München-Harlaching 921 Patienten im Alter von 1 Tag bis zu 18 Jahren lumbal-punktiert. Bei 258 Kindern wurde die Entlassungs-Diagnose "Meningitis" gestellt, bei 663 Kindern konnte retrospektiv eine Meningitis ausgeschlossen werden. 604 dieser Kinder wurden in einer Kontrollgruppe zusammengefasst.

Von den 258 Kindern mit Meningitis weisen 83 eine bakterielle und 158 eine virale Infektion auf. Bei 3 Kindern wurde trotz negativer Erregernachweise die Diagnose "bakterielle Meningitis ohne Erregernachweis" gestellt. 14 Kinder waren vor der Liquorpunktion antibiotisch vorbehandelt worden; bei ihnen war kein Erregernachweis mehr möglich.

Die Mittelwerte der Laktatkonzentrationen im Liquor unterscheiden sich signifikant; $\bar{x} = 2, 2 \pm 0,6$ mmol/l bei serösen und $\bar{x} = 8,6 \pm 4,1$ mmol/l bei nachgewiesenen eitrigen Meningitiden. Ein Laktatwert $> 4,0$ mmol/l wurde nur bei eitrigen Erkrankungen gemessen, von den Kindern mit serösen Meningitiden zeigten 93 Kinder (58 %) Laktatwerte über dem Normbereich ($< 2,0$ mmol/l); die höchsten Werte wurden bei Mumps-Meningitiden gefunden.

Dennoch gab es einen Überlappungsbereich in den Grenzen $1,9 - 4,0$ mmol/l.

Bei einer Trenngrenze von $3,0$ mmol/l ($> 3,0$ mmol/l = bakterielle Infektion) liegt die Sensitivität des Tests bei 96 (unter Berücksichtigung der nachgewiesenen bakteriellen Infektionen).

3 Kinder hatten niedrigere Laktatspiegel.

Bei der Zuhilfenahme der Liquorzellzahlen und deren Morphologie kann eine höhere diagnostische Spezifität erreicht werden:

Laktatwerte $> 3,0$ mmol/l und nur leicht erhöhte Zellzahlen (bis zu 30 Zellen/ μ l) kamen ausschliesslich bei bakteriellen Infektionen vor. Das gleiche gilt, wenn ausschliesslich Granulocyten das Zellbild prägen. Bemerkenswert ist, dass 3 Tage nach Erkrankungsbeginn bei einigen Kindern mit seröser Meningitis noch überwiegend Granulocyten gefunden wurden.

Besonders fulminante Krankheitsverläufe (innerhalb 8 - 10 Stunden von Symptombefreiheit bis zur Bewusstlosigkeit) weisen ebenfalls auf bakterielle Infektionen hin.

Andere klinische Parameter (Ausprägung des Meningismus, Bewusstseinslage, Höhe des Fiebers) sind für eine Differenzierung nicht sehr hilfreich.

Weitere Laborparameter aus dem Blut der Patienten (Leukocytenzahl, BKS, Anteil der segmentkernigen Granulocyten im Differentialblutbild, α_2 -Globulin-Anteil der Elektrophorese) zeigten teilweise zwar signifikante Unterschiede beider Meningitisarten, auf Grund grosser Überlappungsbereiche sind diese im Einzelfall jedoch mit Vorsicht zu bewerten.

Die Normalisierung der Laktatwerte dauerte bei den bakteriellen Erkrankungen im Schnitt länger als bei den viralen Meningitiden. (Entsprechend höheren Ausgangswerten.) In den ersten 3 Behandlungstagen sinkt er schnell, später langsamer ab. Bei 16 Patienten (21 %) mit bakterieller Meningitis lag er am 2. Behandlungstag im Normbereich ($\leq 2,0$ mmol/l).

Die Messung des Laktatspiegels gibt Auskunft über die Effektivität der angesetzten Therapie.

Die Normalisierung der Zellzahl verlief etwa parallel zu der des Laktatspiegels; der jedoch schneller in den Normbereich zurückging.

Die Kontrollgruppe diente:

1. Zur Erstellung eines Normalbereichs für den Liquorlaktat.
2. Zum Aufzeigen von Erkrankungen, die mit erhöhtem Laktat einhergehen.

Alle hier zusammengefassten Kinder mussten Zellzahlen im Normbereich aufweisen. Bis zu einem Alter von 4 Wochen lag die Laktatkonzentration mit durchschnittlich $2,0 \pm 1,0$ mmol/l deutlich höher als die der anderen Kinder mit $1,6 \pm 0,5$ mmol/l, so dass für Kinder älter als 4 Wochen die obere Normgrenze bis $2,1$ mmol/l angegeben werden kann.

Erhöhte Laktatwerte (max. = 6,4) bei gleichzeitig normaler Zellzahl kamen gehäuft bei schweren Allgemeininfektionen (Sepsis, hyperpyretische Toxikose, Pneumonien) vor, bei unreifen Neugeborenen und bei Durchblutungsstörung im Gehirn.

VIII. ANHANG

Anmerkungen zur Erstellung des Aufnahmebogens:

1. Patientenblock

Aus Geburts- und Untersuchungsdatum wurde das jeweilige Alter am Punktionstag errechnet.

Das Geschlecht des Kindes und ob es zum Zeitpunkt der Punktion krampfte (dies traf nur bei 4 Kindern zu), wurde ebenfalls berücksichtigt.

2. Diagnosedatenblock

Da der wesentliche therapeutische Unterschied einer bakteriellen Meningitis zu einer serösen Meningitis in einer sofortigen hochdosierten Antibiotika-Therapie liegt (die bei einer serösen Meningitis keinen Nutzen bringt) ist bei der Einteilung der Meningitiden die Antibiotika-Therapie besonders berücksichtigt worden.

Die Kinder, bei denen eine Meningitis ausgeschlossen wurde, wurden nach der Häufigkeit der Erkrankungen in Gruppen zusammengefasst (S. 61).

3. Datenblock: klinische Befunde

Bezüglich der klinischen Symptomatik sollten noch neurologische Auffälligkeiten wie z.B. veränderte Pupillenreflexe, pathologischer Nystagmus, die bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems häufig vorkommen, mit untersucht werden. Auf Grund zu geringer Angaben in den Krankengeschichten musste darauf verzichtet werden.

Da hinsichtlich der Bewusstseinslage bei den Säuglingen nur allgemeine Angaben (wie z.B. auffallende Berührungsempfindlichkeit) vorlagen, wurden diese mit berücksichtigt.

4. Datenblock: Erstpunktion

Die Kinder, bei denen keine exakten Zellzahlenangaben vorhanden waren, wurden bei den statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt. Hinsichtlich der Zellverteilung wurde nach Absprache mit den Laborärzten von allgemeinen Mengenangaben wie z.B. "vereinzelt" oder "vorwiegend" auf eine etwaige prozentuale Verteilung geschlossen. In den letzten 1 - 2 Jahren wurden keine exakten Prozentangaben auf den Befundzetteln mehr angegeben wie in den Jahren zuvor.

Einer allgemeinen Beurteilung wurde neuerdings aus folgenden Gründen den Vorzug gegeben; weil

1. keine vorgeschriebene Menge Liquor in die Zentrifuge eingegeben wird, mit der eingegebenen Liquormenge Zellzahl und Zellart jedoch variieren;
2. die Verteilung der einzelnen Zellarten von der Zentrifugalkraft der Zentrifuge beeinflusst wird;
3. die genaue Verteilung der einzelnen Zelltypen für den klinischen Verlauf nicht entscheidend ist, sondern lediglich eine Veränderung z.B. vom granulocytären zum lymphocyten Zellbild.

Tab. A 1: Übersicht über Laktatwert und Zellzahl bei den Nachpunktionen der Meningitiden $\emptyset$ Erregernachweis

<u>1. Nachpunktion</u>		seröse Meningitiden Gruppe I - V				
Zeitraum nach						
Erstpunkt.		n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$
1 - 5 Tage : a:		6	1,4	2,2	1,7	0,3
	b:	6	17	880	422	345
6 - 14 Tage: a:		13	1,0	2,9	1,6	0,5
	b:	13	19	1.600	321	508
> 2 Wochen: a:		3	1,7	2,0	1,8	0,1
	b:	3	26	370	158	185

Diagnose "eitrig"
 $\emptyset$ Erregernachweis

3 Tage: a:	1	1,0				
	b:	1	404			
6 - 14 Tage: a:	2	1,2	1,4	1,3	0,1	
	b:	2	142	148	145	3

Antibiotika Vorbehandlung

1. Diagnose: "serös"

1 Tag: a:	1	2,9				
	b:	1	1.638			
6 - 14 Tage: a:	2	2,1	2,9	2,5	0,4	
	b:	2	48	324	164	226

2. Diagnose: "eitrig"

2 - 5 Tage: a:	3	0,8	2,1	1,4	0,6	
	b:	3	460	1.200	831	370
6 - 14 Tage: a:	3	1,2	1,6	1,4	0,2	
	b:	3	85	88	86	2

2. Nachpunktion

1. seröse Meningitiden Gruppe I - IV

Zeitraum nach Erstpunkt.	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	+
2 - 8 Wochen: a:	2	1,8	1,9	1,85 ^d	0,5
b:	3	366	691	528 _o	230

AB-Vorbehandlung

Diagnose: "eitrig",
 $\emptyset$ Erregernachweis

2 - 8 Wochen: a:	3	0,8	2,1	1,5	0,7	
	b:	3	12	43	25	16

Diagnose: "serös"

5 Tage: a:	1	2,7				
	b:	1	88			

a = Laktatgehalt (mmol/l)

b = Zellzahl (3-tel Zellen/ μ l)

Tab. A 2 : Übersicht über Laktatwert und Zellzahl bei den Nachpunktionen der nachgewiesenen bakteriellen Meningitiden

Zeitraum nach Erstpunkt.		n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$
<u>I. Nachpunktion</u>						
1. Tag:	a:	13	2,1	13,5	7,6	3,4
	b:	13	1.650	51.200	15.160	14.835
2. Tag:	a:	34	1,0	8,5	3,8	1,8
	b:	35	290	64.000	9.550	15.198
3. Tag:	a:	19	1,3	7,4	3,4	1,9
	b:	19	116	7.040	2.480	2.161
5. Tag:	a:	2	1,8	2,0	1,9	0,1
	b:	2	186	850	518	470
6 - 14 Tage:	a:	6	1,3	2,5	1,9	0,4
	b:	7	13	210	110	73
> 2 Wochen:	a:	2	1,5	1,8	1,65	0,2
	b:	3	4	640	235	351
<u>II. = 2. Nachpunktion</u>						
2. Tag:	a:	2	3,2	9,3	6,2	4,3
	b:	2	2.800	10.000	6.400	5.091
3. Tag:	a:	1	6,7			
	b:	2	528	7.896	4.212	5.209
4 - 5 Tage:	a:	10	1,2	5,6	3,0	1,4
	b:	11	11	1.300	698	408
6 - 14 Tage:	a:	39	1,1	3,8	1,8	0,6
	b:	40	5	975	242	238
>2 Wochen:	a:	12	1,4	2,3	1,7	0,3
	b:	13	28	390	140	127
<u>III. Nachpunktion</u>						
4. Tag:	a:	1	8,1			
	b:	1	4.300			
6 - 14 Tage:	a:	13	1,0	3,2	2,1	0,8
	b:	13	29	2.100	487	581
> 2 Wochen:	a:	15	1,2	3,6	1,8	0,6
	b:	17	3	762	192	215
<u>IV. Nachpunktion</u>						
6. Tag:	a:	1	6,9			
	b:	1	2.713			
2 - 8 Wochen:	a:	11	1,1	3,6	1,9	0,7
	b:	11	39	627	227	228

a = Laktatwert (mmol/l)

b = Zellzahl (3-tel Zellen/ μ l)

Tab. A 3 : Vergleich der Laborparameter:
seröse Meningitis - gesichert bakterielle Meningitis

	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$	p
<u>1. Leukocyten/mml</u>						
I	158	2.900	20.600	8.600	3.972	< 0,01
II	83	3.500	38.400	15.220	8.383	
<u>2. Differential-BB</u>						
a) Anteil Segmentk.						
I	135	1,0	86	56,1	18,3	> 0,1
II	53	17,0	89	60,4	15,7	
b) Stabkernige, jugendl. Granulocyten u. Vorstufen						
I	16	1,0	6,0	2,0	1,3	< 0,01
II	45	1	29	8,8	8,3	
<u>3. Mikro BKS</u>						
I	148	3	57	20	10	< 0,01
II	66	10	95	45	17	
<u>4. α_2-Wert der Elektrophorese</u>						
I	27	9,1	24,3	13,0	3,1	< 0,01
II	31	11,1	25,2	16,6	3,2	
<u>5. Fleber</u>						
I	142	36,4	41,0	38,5	0,8	< 0,01
II	82	36,3	41,5	39,0	0,9	
I = seröse Meningitis (Gruppe I - IV)						
II = bakterielle Meningitis						

Tab. A 4: Übersicht über Laborparameter der serösen Meningitiden, aufgeteilt nach Untergruppen

Untergruppe	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$
I					
1. Leukocyten	92	2.900	19.000	7.865	3.225
2. Diff. BB Segmentk.	80	1	86	59	17,6
3. Vorstufen Diff.	7	1	3	1,5	0,8
4. BKS	91	3	48	20,7	9,8
5. α_2 -Anteil	23	9,9	24,3	13,0	3,1
II					
1. Leukocyten	24	5.800	20.600	12.634	3.692
2. Diff. BB Segmentk.	19	7	83	62,4	17,4
3. Vorstufen Diff.	2	1	3	2,0	1,4
4. BKS	21	3	48	18	10
5. α_2 -Anteil	1	10,7			
III					
1. Leukocyten	10	6.200	19.600	12.770	4.270
2. Diff. BB Segmentk.	7	13	71	51,4	23,2
3. Vorstufen Diff.	2	2	6	4	2,8
4. BKS	8	11	57	31	14,7
5. α_2 -Anteil	2	14,9	16,9	15,9	1,4
IV					
1. Leukocyten	32	3.200	17.300	6.237	3.041
2. Diff. BB Segmentk.	1	76			
3. Vorstufen Diff.	5	1	3	2,0	1,0
4. BKS	28	8	24	15,8	5,1
5. α_2 -Anteil	1	9,5			
Diagnose: "eitrig"					
Ø Erregernachweis (Gruppe V)					
1. Leukocyten	3	5.400	25.600	14.666	10.202
2. Diff. BB Segmentk.	2	51	57	54	4,2
3. Vorstufen Diff.	1	110			
4. BKS	2	27	69	48,6	29,6
5. α_2 -Anteil	2	11,0	20,7	15,9	6,7
AB Vorbehandlung					
1) Diagnose: "serös"					
1. Leukocyten	8	2.900	18.000	8.987	4.318
2. Diff. BB Segmentk.	7	39	79	54,5	16,5
3. Vorstufen Diff.	3	1	1		
4. BKS	6	5	34	16,6	11
5. α_2 -Anteil	2	12,8	13,4	13,1	0,4
2) Diagnose: "eitrig"					
1. Leukocyten	6	9.600	19.200	12.100	3.412
2. Diff. BB Segmentk.	3	64	75	71,3	6,3
3. Vorstufen Diff.	1	4			
4. BKS	5	13	38	27,8	9,7
5. α_2 -Anteil	2	8,1	11,4	9,7	2,3

Tab. A 5: Übersicht der Laborparameter der speziellen Erregergruppen der bakteriellen Meningitiden.

<u>1. Haemophilus-</u>						
<u>Influenzae</u>	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	$\pm$	
1. Leukocyten	44	4.800	27.200	13.881	5.567	
2. Diff. BB Segmentk.	30	17	80	57	14	
3. Vorstufen Diff.	26	1	29	11,5	8,5	
4. BKS	37	10	70	45,7	15	
5. α_2 -Anteil	21	11	25	17	3,2	
<u>2. Pneumokokken</u>						
1. Leukocyten	9	6.100	33.400	16.933	7.756	
2. Diff. BB Segmentk.	7	64	76	68,5	4,3	
3. Vorstufen Diff.	6	1	14	6,3	5,8	
4. BKS	7	31	57	46,7	10,0	
5. α_2 -Anteil	5	11,7	20,7	15,9	3,3	
<u>3. Meningokokken</u>						
1. Leukocyten	18	3.500	38.400	19.705	11.867	
2. Diff. BB Segmentk.	13	17	89	62,6	21,7	
3. Vorstufen Diff.	11	1	28	5,0	7,7	
4. BKS	16	14	64	42,3	13,4	
5. α_2 -Anteil	4	13	19,6	14,9	3,2	
<u>4. Colibakterien</u>						
1. Leukocyten	4	5.500	15.900	8.800	4.811	
2. Diff. BB Segmentk.	1	57				
3. Vorstufen Diff.	1	1				
4. BKS	1	29				
5. α_2 -Anteil	0					
<u>5. Streptokokken (Gruppe B)</u>						
1. Leukocyten	3	4.000	16.000	8.633	6.450	
<u>6. Listerien</u>						
1. Leukocyten	2	10.700	37.000	23.800	18.596	
4. BKS	1	19				
<u>7. Tuberkelbakterien</u>						
1. Leukocyten		6.800				
2. Diff. BB Segmentk.		58				
3. Vorstufen Diff.		3				
4. BKS		30				
5. α_2 -Anteil		15				
<u>8. Salmonella typhi</u>						
1. Leukocyten		21.000				
2. Diff. BB Segmentk.		81				
3. Vorstufen Diff.		0				
4. BKS		10				
<u>9. Serratia-marco.</u>						
1. Leukocyten		8.800				

Tab. A 6: Übersicht über Laktatwerte der Kontrollgruppe (Laktatwert in mmol/l)

<u>Erkrankung</u>	<u>n</u>	<u>Min.</u>	<u>Max.</u>	<u>$\bar{x}$</u>	<u>+</u>
Sepsis (allein)	27	0,5	4,9	1,78	1,0
Sepsis u. Atemnotsyndrom	3	0,5	5,5	2,0	1,3
hyperpyretische Toxikose	8	0,3	5,4	2,6	1,6
Fieberkrampf	175	0,5	3,0	1,6	0,5
	(174)				
Neugeborenenkrampf	8	1,2	4,9	2,2	1,2
sonstige Krämpfe	48	0,3	3,8	1,6	0,5
Atemnotsyndrom	7	1,1	6,4	3,1	1,6
Hydrocephalus	7	1,1	3,2	1,9	0,8
Sinusvenenthrombose	2	2,4	3,7	3,0	0,9
Hirnblutung	7	0,4	2,9	1,4	0,8
Leukosen und Lymphome	19	1,0	2,8	1,5	0,4
Praenat. Dystrophie	11	0,9	2,0	1,6	0,4
Enteritis	43	0,7	2,2	1,5	0,3
Otitis	22	0,6	2,0	1,4	0,3
Erkrankg. der Atemwege	90	0,5	4,8	1,5	0,5
andere fieberh. Erkrankg.	62	0,8	3,9	1,5	0,5
Andere Ø fieberh. Erkrankg.:					
degenerative Hirnerkrankg.	8	1,3	2,1	1,5	0,3
andere Hirnerkrankg.	12	0,9	1,8	1,5	0,3
andere Erkr. ausserhalb des Hirn-Rückenmark-Be- reichs	44	0,8	2,5	1,5	0,3
	(43)				
Summe	604				

Anmerkung: Bei 2 Kindern lagen keine Laktatwerte vor

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALEXANDER, S., WORKMAN, R.D., LAMBERTSEN, C.J.:
Hyperthermia, lactic acid infusion and the composition of arterial blood and cerebrospinal fluid.
Am. J. Physiol. 202: 1049-1054 (1962)
- 2) BALTCH, A., OSBORNE, W.:
Inquiry into causes of lowered spinal fluid sugar content: in vivo and vitro observations.
J. Lab. Clin. Med. 49: 882-889 (1957)
- 3) BERG, B., GÄRDESELL, P., SKÄNSBERG:
Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis.
Scand. J. Infect. Dis. 14: 111-115 (1982)
- 4) BERGER, J.-P., FAWER, R.:
Cerebrospinal fluid (CSF) lactate and pyruvate in acute neurological situations.
In: H. Bossart, C. Perret (eds.): Lactate in acute conditions, S. Karger, Basel, 115-133 (1979)
- 5) BLAND, R.D., LISTER, R.C., RIES, J.P.:
CSF lactic acid levels and pH in meningitis.
Am. J. Dis. Child. 128: 151-156 (1974)
- 6) BOREL, C., FREI, J., HORVATH, G., MONTRI, S. & VANNOTI, A.:
Étude comparée du métabolisme du polynucléaire et de la cellule mononucléée chez l'homme.
Helv. med. Acta 5: 785-790 (1959)
- 7) BRIEM, H.:
Comparison between cerebrospinal fluid concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, total amino acid for the differential diagnosis of patients with meningitis.
Scand J. Infect. Dis. 15: 277-284 (1983)
- 8) BROOK, I., BRICKNELL, K.S., OVERTUF, G.D., FINEGOLD, S.M.:
Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system.
J. Infect. Dis. 137: 384-389 (1978)
- 9) BROOK, I., RODRIGUEZ, W.J., CONTRONI, G., ROSS, S.:
CSF lactic acid for differential diagnosis of meningitis (letter).
Lancet, I., 1035 (1979)
- 10) BUTZLER, J.P.:
Rapid etiologic diagnosis of bacterial meningitis.
Acta Clínica Belgica 34: 51-54 (1979)
- 11) CHECK, W.:
CSF lactic acid levels an aid to diagnosis.
JAMA 241, No 8: 781-784 (1979)

- 12) COHN, Z.A., MORSE, S.I.:
Functional and metabolic properties of polymorphonuclear leukocytes: 2. The influence of a lipopolysaccharide endotoxin.
J. Exp. Med. 111: 689-704 (1960)
- 13) CONTRONI, G., RODRIGUEZ, W.J.:
Diagnosis of pyrogenic meningitis.
The Lancet, II: 257 (1976)
- 14) CONTRONI, G., RODRIQUEZ, W.J., HICKS, J.M., et al.:
Cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis.
J. Pediatr. 91: 379-384 (1977)
- 15) CRONE, C., SORENSEN, S.C.:
The permeability of the blood brain barrier to lactate and pyruvate.
Acta physiol. scand. 80: 47A (1970)
- 16) CURTIS, G.D.W., SLACK, M.P.E., TOMPKINS, D.S.:
Cerebrospinal fluid lactate and diagnosis of meningitis.
J. Infect. 3: 159-165 (1981)
- 17) DE SCANTIS, A.G., KILLIAN, J.A., GARCIA, T.:
Lactic acid of spinal fluid in meningitis.
Am. J. Dis. Child. 46: 239-249 (1933)
- 18) D'SOUZA, E., MANDAL, B.K., HOOPER, J., PARKER, L.:
Lactic-acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis.
Lancet II: 579-580 (1978)
- 19) FERGUSON, I.R., TEARLE, P.V.:
Gas liquid chromatography in the rapid diagnosis of meningitis.
J. Clin. Path. 30: 1163-1167 (1977)
- 20) GASTRIN, B., BRIEM, H., ROMBO, L.:
Rapid diagnosis of meningitis with use of selected clinical data and gas-liquid chromatographic determination of lactate concentration in cerebrospinal fluid.
J. Infect. Dis. 139: 529-533 (1979)
- 21) GOULD, I.M., IRWIN, J.W., WADHWANI, R.R.:
The use of cerebrospinal fluid lactate determination in the diagnosis of meningitis.
Scand. J. Infect. Dis. 12: 185-188 (1980)
- 22) GUINIDI, S., MANSOUR, M.M., GIRGIS, N.I.:
Cerebrospinal fluid aldolase, lactate and creatinephosphokinase in differential diagnosis of meningitis and meningo-encephalitis.
Trop. Geogr. Med. 34: 347-351 (1982)
- 23) HEROLD, D.A., JOHN, M.D., SAVORY, D., BRUNS, D.:
Lactic acid in CSF: Evaluation and application of an automated enzymatic assay.
Am. Clin. Lab. Science 11 (5): 416-421 (1981)

- 24) HORNIG, C.R., BUSSE, O., KAPS, M.:
Die Bedeutung der Liquorlaktatbestimmung bei neurologischen Krankheiten.
Klin. Wochenschr. 61: 357-361 (1983)
- 25) HURD, C.A, FENNEMA, K.J., BLAZEVIC, D.J.:
Use of cerebrospinal lactate levels in the diagnosis of bacterial meningitis.
Am. J. Med. Technol. 44: 11-13 (1978)
- 26) KILLIAN, J.A.:
Lactic acid of normal and pathological spinal fluid.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 23: 255-257 (1925)
- 27) KLEINE, T.O. und MITARBEITER:
Diagnostische Bedeutung der Laktatbestimmung im Liquor bei Meningitis.
Dtsch. med. Wochenschr. 104: 553-557 (1979)
- 28) KLEINE, T.O.:
Spezifische Methoden zur Messung von Metaboliten, Enzymen und Elektrolyten im Liquor cerebrospinalis.
In: T.O. Kleine (Hrsg.): Neue Methoden für die Liquordiagnostik, G. Thieme, Stuttgart, New York, 56-75 (1980)
- 29) KNIGHT, J.A., DUDEK, S.M., HAYMOND, R.E.:
Increased cerebrospinal fluid lactate and early diagnosis of bacterial meningitis.
Clin. Chem. 25: 808-809 (1979)
- 30) KNIGHT, J.A., DUDEK, S.M., HAYMOND, R.E.:
Early (chemical) diagnosis of bacterial meningitis-cerebrospinal fluid glucose, lactate, and lactate dehydrogenase compared.
Clin. Chem. 27: 1431-1434 (1981)
- 31) KOPETZKY, S.J., FISHBERG, E.H.:
Changes in distribution ratio of constituents of blood and spinal fluid in meningitis.
J. Lab. Clin. Med. 18: 796-801 (1933)
- 32) KÖNIGSHAUSEN, Th., HEIN, D., SCHNURR, E., GRABENSEE, B.:
Liquor-Lactat und Elektroenzephalogramm bei komatösen Patienten im Rahmen interner Krankheitsbilder.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103: 999-1006 (1978)
- 33) LAMISSE, F., GRENIER, B., CHOUTET, P., ROLLAND, J., GAUTIER, J.:
Intérêt du dosage de l'acide lactique dans le liquide rachidien pour le diagnostic des méningites purulentes.
Lyon Médical 228: 591-595 (1972)
- 34) LANNIGAN, R., MACDONALD, M.A., MARRIE, T.J., HALDENAE, E.V.:
Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults.
J. Clin. Microbiol. 11: 324-327 (1980)

- 35) LAUWERS, S.:
Apport du dosage d'acide lactique dans le LCR au diagnostic différentiel des méningitides.
Acta clinica belgica 32: 319-325 (1977)
- 36) LAUWERS, S.:
Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis (letter).
Lancet II: 163 (1978)
- 37) LEVINSON, A.:
The hydrogen-ion concentration of cerebrospinal fluid.
J. Inf. Dis. 21: 556-570 (1917)
- 38) LUFT, D.:
Die Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis als diagnostisches Hilfsmittel bei der eitrigen Meningitis.
Der Internist 21: 627-629 (1980)
- 39) LUFT, D., GÖTZ, R.:
Laktat im Liquor cerebrospinalis - Bedeutung für Differentialdiagnose und Therapiekontrolle und Prognose cerebraler und meningealer Erkrankungen.
Lab. med. 7: 55-59 (1983)
- 40) LYDERS-HANSEN, E., SUND KRISTENSEN, H., BRODERSEN, P., PAULSON, O.B., MÜLLERTZ, S., JESSEN, O.:
Acid-base pattern of cerebrospinal fluid and arterial blood in bacterial meningitis and in encephalitis.
Acta Med. Scand. 196: 431-437 (1974)
- 41) MANDAL, B.K., DUMBAR, E.M., HOOPER, J., PARKER, L.:
How usefull is cerebrospinal fluid lactate estimation in differential diagnosis of meningitis?
J. Inf. 6: 231-237 (1983)
- 42) MONTANI, S. et PERRET, C.:
Acidose lactique du liquide céphalo-rachidien dans les méningitis bactériennes.
Schweiz. med. Wochenschr. 94: 1552-1557 (1964)
- 43) NISHIMURA, K.:
The lactic acid content of blood and spinal fluid.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 22: 322-324 (1924)
- 44) PAULSON, O.B., HANSEN, E.L., KRISTENSEN, H.S., BRODERSEN, P.:
Cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen and C.S.F. acid-base parameters in patients with acute pyogenic meningitis and with acute encephalitis.
Acta Neurologica Scand. 48: (Suppl. 51), 407-408 (1972)
- 45) PETERSDORF, R.G., GARCIA, M., SWARNER, D.R.:
Mechanism of hypoglycorrhachia in experimental pneumococcal meningitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102: 669-672 (1959)

- 46) PFLUGHAUPT, K.-W.:
Glucose, Laktat und Pyruvat.
In: Dommasch, D., Mertens, H.G., Cerebrospinalflüssigkeit CSF.
G. Thieme, Stuttgart: 114-119 (1980)
- 47) POSNER, J.B., PLUM, F.:
Lack of rapid equilibration between blood and CSF-lactate.
Neurology (Minneap.) 16: 316 (1966)
- 48) POSNER, J.B., PLUM, F.:
Independance of blood and cerebrospinal fluid lactate.
Archs Neurol., Chicago 16: 492-496 (1967)
- 49) PROCKOP, L.D.:
Cerebrospinal fluid lactic acid.
Neurology (Minneap.) 18: 189-196 (1968)
- 50) PRYCE, J.D., GANT, W.P., SAUL, K.J.:
Normal concentrations of lactate, glucose, and protein in
cerebrospinal fluid, and the diagnostic implications of abnormal.
Clin. Chem. 16: 562-565 (1970)
- 51) RUF, B.:
Laktatbestimmung im Liquor cerebrospinalis.
MMW 1230: 1501-1502 (1981)
- 52) RUSCAK, M., POGADY, J., HAGER, H.:
Der Liquor/Blut-Milchsäurequotient bei arteriosklerotischer Hirn-
erkrankung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 96: 1755-1759 (1971)
- 53) SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
Springerverlag, 4. Auflage (1974)
- 54) SCHNABERTH, G.:
Laktatazidose im Liquor cerebrospinalis bei Haemorrhagia cerebri.
Med. Welt 29: 1274-1275 (1978)
- 55) SITZMANN, F.C.:
Normalwerte für Liquor cerebrospinalis.
In: Normalwerte, Hans Marseille Verlag München: 132-134 (1976)
- 56) SUDRE, Y., REISS, D.:
Intérêt du dosage de l'acide lactique du liquide céphalo-
rachidien dans les méningites.
Bordeaux Méd. 2045-2059 (1969)
- 57) VALENCA, L.M., SHANNON, D.C., KAZEMI, H.:
Clearance of lactate from the cerebrospinal fluid.
Neurology (Minneap.) 21: 615-620 (1971)
- 58) KLOSE, P.K., WANNER, G.:
Kritische Anmerkung zur Liquorlaktatbestimmung. 28. Tagung der
süddeutschen Kinderärzte in München: 19. und 20. Mai 1979

Herrn Dr. P. Klose und Herrn Prof. Dr. K.D. Tympner danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die fachlichen Anregungen, Anleitungen und Korrekturen.

Herrn Dr. P. Mayser danke ich für die freundliche Unterstützung und besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Albrich für ihre Hilfe beim Heraussuchen der Krankenakten bedanken.

Herrn Prof. Dr. L. Weiss und Frau Dr. G. Wanner danke ich für die Bereitstellung der Liquordaten und für die Informationen der Liquordiagnostik.

Herrn Thieme danke ich für die Beratung der statistischen Auswertung.

X. LEBENSLAUF

Am 18.08.1956 wurde ich als Tochter des Maschinenbaumeisters August Linde und der Innenarchitektin Maja Linde, geb. Stötzner als letztes von drei Kindern in Mülheim/Ruhr geboren.

Von 1963 - 1966 Besuch der Gemeinschaftsschule am Steigerweg in Mülheim/Ruhr, Umschulung in die Luisenschule, einem städtischen Gymnasium mit differenzierter Oberstufe, wo ich 1975 das Abitur ablegte.

Von 1975 - 1978 Ausbildung zur Krankenschwester in der Krankenpflegeschule der Universität Düsseldorf und Erlangen des Diploms. Nach einer halbjährigen Berufsausübung in der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf Wechsel nach München.

Von 1979 - 1981 2-jährige Weiterbildung zur Anaesthesie-Intensivschwester im städtischen Krankenhaus München-Neuperlach mit erfolgreicher Abschlussprüfung.

1981 Beginn des Studiums der Humanmedizin,

1986 Beginn des praktischen Jahres.

